

**CONTRIBUTO DA MONITORIZAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO
AUTÓNOMO PARA A ABORDAGEM DO DOENTE COM
INSTABILIDADE HEMODINÂMICA EM AMBIENTE DE CUIDADOS
INTENSIVOS**

LUÍS FILIPE NUNES BENTO

**Orientador: Professor PEDRO PÓVOA, Professor Associado Convidado com
Agregação**

Coorientador: Professor RUI FONSECA-PINTO, Professor Adjunto

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina
na Especialidade de Investigação Clínica**

Março, 2018

“If we knew what we were doing, it wouldn’t be called research, would it?”

Albert Einstein

Em resultado do trabalho de investigação da presente tese de Doutoramento em Medicina:

- Foi apresentado como comunicação oral o seguinte tema:

Autonomic Nervous System Balance. Classic Analysis versus Time-frequency Analysis

Bento L, Fonseca-Pinto, R

2nd IPLeiria International Health Congress, Maio 2014

- Foram publicados os seguintes artigos:

Bento L, Fonseca-Pinto R, **“Autonomic nervous system balance: Classic analysis versus time-frequency analyze”**. Proceedings of 2nd International Congress IPLeiria Health: Challenges & Innovations in Health, Rev Saúde Pública, Vol 48, pp 289; USP 2014

Bento L, Fonseca-Pinto R, Póvoa P, **“Autonomic nervous system monitoring in intensive care as a prognostic tool. Systematic review”**. Rev Bras Ter Intensiva. 2017 Oct-Dec; 29 (4): 481-489

Comissão de Ética

A colheita e armazenamento dos dados para a realização desta Tese de Doutoramento foram aprovados pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Lisboa Central, pela Comissão de Ética da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas e pela Comissão Nacional de Proteção de Dados, ver anexos I a III.

Agradecimentos

Desde o início da minha atividade na Medicina Intensiva que senti um carinho especial pela área da monitorização hemodinâmica, acompanhei a reta final da monitorização com cateter de Swan-Ganz, a afirmação da monitorização ecocardiográfica transtorácica e a implementação da monitorização com o método da termodiluição transpulmonar e métodos de monitorização minimamente invasivos.

Conheci ao longo destes anos colegas que nutrem especial amor, ou ódio, por um ou por vários dos métodos de monitorização supracitados; mas não conheci, nem conheço, nenhum colega de Medicina Intensiva que se tenha interessado pelo estudo de um dos principais sistemas responsáveis pelas alterações hemodinâmicas que monitorizamos, o Sistema Nervoso Autónomo.

Este é um dos principais motivos pelo qual quero expressar publicamente o meu agradecimento ao Professor Doutor Pedro Póvoa; acreditou, e apoiou incondicionalmente este projeto de investigação de elevado risco. O outro motivo, seguramente não menos importante, pelo qual quero expressar publicamente a minha gratidão ao Professor Doutor Pedro Póvoa, deve-se à sua infinita paciência para ultrapassar a minha incapacidade de respeitar os prazos por nós estipulados, mas que, pelo fato de manter a minha atividade profissional a tempo inteiro, fui sendo incompetente neste domínio.

Como os métodos de monitorização do Sistema Nervoso Autónomo exigem metodologia de análise complexa, procurei apoio junto do Professor Doutor Rui Fonseca-Pinto, cuja Tese de Doutoramento no Departamento de Física da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa versou o seguinte tema: “NOVAS ABORDAGENS AO ESTUDO SE SINAIS BIOMÉDICOS: ANÁLISE EM TEMPO-FREQUÊNCIA E TRANSFORMADA DE HILBERT-HUANG”. Apesar de não me conhecer, mostrou desde o início, e sempre ao longo deste percurso, um apoio e uma ajuda sem limites; expresso aqui publicamente o meu muito obrigado.

Quero igualmente expressar o meu agradecimento a todo o Staff Médico, Staff de Enfermagem, Assistentes Operacionais e Assistentes Técnicos da Unidade de Urgência Médica do Hospital de São José que, com a sua competência e dedicação, tornaram o meu trabalho como Coordenador da Unidade mais simples.

Por último, quero dedicar esta Tese de Doutoramento à minha família. Em concreto:

À Beta, minha esposa, pilar da minha vida

À Margarida Bento, minha filha, por me ensinar a ser mais perseverante

À Maria Sargaço, minha filha, por me ensinar a ser mais tolerante

Ao Luís Bento, meu filho, por me mostrar o lado delicado da vida

Ao Henrique Bento, meu filho, por me mostrar o lado lúdico da vida

Uma palavra póstuma, e muito especial, à minha mãe, Maria Carlota Carvalho Nunes, que me desafiou a seguir o rumo da Medicina, quando fui excluído da Academia da Força Aérea por astigmatismo.

Índice

Comissão de Ética	7
Agradecimentos	9
Lista de abreviaturas e acrónimos	13
Lista de tabelas	17
Lista de figuras	19
Resumo.....	25
Abstract	29
Preâmbulo	33
Capítulo 1 – Introdução	37
1.1. Conceitos gerais	39
1.1.1. Sistema Nervoso Autónomo Extrínseco Simpático	39
1.1.2. Sistema Nervoso Autónomo Extrínseco Parassimpático	41
1.1.3. Sistema Nervoso Autónomo Intrínseco ou Entérico	45
1.2. Métodos de Análise do Sistema Nervoso Autónomo.....	47
1.2.1. Métodos utilizados para análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência e no domínio tempo-frequência.	48
Capítulo 2 – Estado da arte	49
2.1. Estudo do Sistema Nervoso Autónomo em ambiente de cuidados intensivos – estado da arte	51
2.1.1. Introdução	52
2.1.2. Métodos	53
2.1.3. Resultados	53
2.1.4. Conclusão	59
2.2. Monitorização do Sistema Nervoso Autónomo em ambiente de Cuidados Intensivos como ferramenta de prognóstico. Revisão sistemática	63
Capítulo 3 – Objetivos	73
Capítulo 4 – Resultados	77
4.1. Avaliação do Sistema Nervoso Autónomo pela monitorização da variabilidade da frequência cardíaca em ambiente de Cuidados Intensivos. Comparação de métodos.....	79
4.1.1. Resumo.....	79
4.1.2. Introdução	81
4.1.3. Métodos	81
4.1.4. Resultados	87
4.1.4.1. Comparação dos métodos de análise da VFC no domínio do tempo e métodos de análise da VFC no domínio da frequência	88
4.1.4.2. Comparação dos métodos de análise da VFC no domínio do tempo e métodos de análise da VFC no domínio do tempo-frequência	94
4.1.4.3. Correlação e concordância dos vários métodos na avaliação do balanço do SNA 100	
4.1.5. Discussão	111

4.1.6.	Conclusão	114
4.2.	Variabilidade da frequência cardíaca. O espectro das bandas de alta frequência não está adequado para todos os doentes adultos internados em Cuidados Intensivos .	115
4.3.	Manobra de Valsalva. Uma nova proposta para a sua utilização em doentes submetidos a ventilação mecânica invasiva.....	119
4.3.1.	Resumo.....	119
4.3.2.	Introdução	121
4.3.3.	Métodos	122
4.3.4.	Resultados	123
4.3.5.	Discussão	130
4.3.6.	Conclusão	131
4.4.	Monitorização de eventos.....	133
4.4.1.	Aminas vasoativas – troca de seringas.....	137
4.4.2.	Administração de terlipressina.....	143
4.4.3.	Hipotensão associada à metoclopramida	147
4.4.4.	Frequência respiratória	151
4.4.5.	Estímulo traqueal, a tosse e a aspiração de secreções	153
4.4.6.	Morte.....	157
Capítulo 5 –	Discussão	159
Capítulo 6 –	Investigação futura	167
Capítulo 7 –	Conclusões.....	171
Bibliografia		175
Anexos.....		185
5.	Anexo I – Parecer da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE..	187
6.	Anexo II – Parecer da Comissão de Ética da NMS FCM-UNL	189
7.	Anexo III – Parecer da Comissão Nacional de Proteção de Dados	191

Lista de abreviaturas e acrónimos

α	Inclinação da interpolação linear do espectro numa escala logarítmica
α_1	Flutuação a curto prazo da análise de flutuação depurada de tendências
α_2	Flutuação a longo prazo da análise de flutuação depurada de tendências
ACh	Acetilcolina
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
bpm	batimentos por minuto
CO₂	Dióxido de carbono
dL	decilitro
DOPA	Dihidroxifenilalanina
DTA	Análise de flutuação depuradas de tendências
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
ECG	Eletrocardiograma
EMD	Decomposição de Modo Empírico (<i>empirical mode decomposition</i>)
FDARaTotal	Poder total do espectro utilizando o modelo autorregressivo na transformada rápida de Fourier
FDARLFHF	Rácio LF/HF pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência
FDLSaTotal	Poder total do espectro utilizando o modelo de Lomb-Scargle na transformada rápida de Fourier
FDLSLFHF	Rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência
FDWaTotal	Poder total do espectro utilizando o método de Welch na transformada rápida de Fourier
FDWLFHF	Rácio LF/HF pelo método de Welch no domínio da frequência
FFT	Transformada rápida de Fourier (<i>Fast Fourier Transform</i>)
FiO₂	Fração inspirada de oxigénio
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
HF	Alta frequência (<i>High Frequency</i>)
HF_n	Alta frequência em unidades normalizadas
HRVTi	Índice Triangular da Variabilidade da Frequência Cardíaca (<i>Heart Rate Variability Triangular Index</i>)
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
iECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
kg	Quilograma
LF	Baixa frequência (<i>Low Frequency</i>)
LF/HF	Rácio baixa frequência / alta frequência
LF_n	Baixa frequência em unidades normalizadas

LSDF	Método de Lomb-Scargle no domínio da frequência
LSTF	Método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência
mcg	microgramas
mg	miligrama
min	minuto
mL	mililitro
mmHg	milímetro de mercúrio
NN50	Número de pares de intervalos RR normais adjacentes que diferem em mais de 50 milissegundos
PA	Pressão arterial
PAP	Pressão da Artéria Pulmonar
PEEP	Pressão positiva no final da expiração (<i>Positive End-Expiratory Pressure</i>)
PIC	Pressão intracraniana
PiCCO	<i>Pulse Contour Cardiac Output</i>
pNN50	Percentagem de intervalos RR normais que diferem em mais de 50 milissegundos do seu adjacente
PVC	Pressão Venosa Central
RASS	Escala de agitação e sedação de Richmond (<i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i>)
rMSSD	Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
SAPS 3	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SampEn	Entropia da amostra
ScvO₂	Saturação venosa central de oxigénio
SD1	Desvio padrão do <i>Poincaré plot</i> ao longo do eixo transversal
SD2	Desvio padrão do <i>Poincaré plot</i> ao longo do eixo longitudinal
SDANN	Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SDNNi	Média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
SDSD	Desvio padrão das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes
seg	segundo
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
SNA	Sistema Nervoso Autónomo
SNAP	Sistema Nervoso Autónomo Parassimpático
SNAS	Sistema Nervoso Autónomo Simpático
STFT	Transformada de <i>Fourier</i> por janelas (<i>Short-term Fourier Transform</i>)
TFARaTotal	Poder total do espectro utilizando o método tempo-frequência de Burg

TFARLFHF	Rácio LF/HF pelo método de Burg (modelo autorregressivo) no domínio tempo-frequência
TFLaTotal	Poder total do espectro utilizando o método tempo-frequência de Lomb-Scargle
TFLLFHF	Rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência
TFWaTotal	Poder total do espectro utilizando o método tempo-frequência da transformada de Wavelet
TFWLFHF	Rácio LF/HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência
THH	Transformada de <i>Hilbert-Huang</i> (<i>Hilbert-Huang Transform</i>)
THHLFHF	Rácio LF/HF pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência
TINN	Interpolação triangular de histograma de intervalos RR normais
TW	Transformada de <i>Wavelet</i> (<i>Wavelet Transform</i>)
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
ULF	Ultrabaixa frequência (<i>Ultra-Low Frequency</i>)
UUM	Unidade de Urgência Médica
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLF	Muito baixa frequência (<i>Very Low Frequency</i>)

Lista de tabelas

Tabela		Página
Tabela 1	Resposta dos órgãos/tecidos efetores à ativação do Sistema Nervoso Simpático	44
Tabela 2	Métodos para o estudo da variabilidade da frequência cardíaca	55
Tabela 3	Principais patologias frequentemente internadas nas Unidades de Cuidados Intensivos nas quais foram realizados estudos sobre a variabilidade da frequência cardíaca	56
Tabela 4	Designação e descrição dos parâmetros avaliados pelo software HRVAS e colhidos para análise	84
Tabela 5	Caracterização da população estudada na comparação de métodos da análise da variabilidade da frequência cardíaca	87
Tabela 6	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder total	88
Tabela 7	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder absoluto da banda HF	89
Tabela 8	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder relativo da banda HF	89
Tabela 9	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder relativo da banda HF em unidades normalizadas	90
Tabela 10	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder absoluto da banda LF	91
Tabela 11	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder relativo da banda LF	91
Tabela 12	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder relativo da banda LF em unidades normalizadas	92
Tabela 13	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder absoluto da banda VLF	93
Tabela 14	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder relativo da banda VLF	93
Tabela 15	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder total	94
Tabela 16	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder absoluto da banda HF	95

Tabela 17	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder relativo da banda HF	95
Tabela 18	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder relativo da banda HF em unidades normalizadas	96
Tabela 19	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder absoluto da banda LF	97
Tabela 20	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder relativo da banda LF	97
Tabela 21	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder relativo da banda LF em unidades normalizadas	98
Tabela 22	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder absoluto da banda VLF	99
Tabela 23	Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder relativo da banda VLF	99
Tabela 24	Correlação entre as variáveis do domínio da frequência e do domínio tempo-frequência que estudam o balanço do SNA através do rácio do poder da banda LF e da banda HF	100
Tabela 25	Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência e pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência, em função da frequência respiratória do doente	152

Lista de figuras

Figura		Página
Figura 1	Lesões cutâneas ao 9º dia de internamento hospitalar	34
Figura 2	Lesões cutâneas ao fim do 20º dia de internamento hospitalar	34
Figura 3	Lesões cutâneas ao fim do 1º mês de internamento hospitalar	35
Figura 4	Cicatriz abdominal, amputação do braço direito e perna direita ao sexto mês de internamento hospitalar	35
Figura 5	Representação esquemática do Sistema Nervoso Simpático e do Sistema Nervoso Parassimpático	40
Figura 6	Neurotransmissores, com respetiva síntese enzimática, dos neurónios pré e pós-ganglionares do Sistema Nervoso Simpático	41
Figura 7	Neurotransmissores, com respetiva síntese enzimática, dos neurónios pré e pós-ganglionares do Sistema Nervoso Parassimpático	42
Figura 8	Neurotransmissores dos principais neurónios que constituem o Sistema Nervoso Autónomo Intrínseco ou Entérico	45
Figura 9	Exemplo de análise do sinal biológico no domínio do tempo pela Transformada de Fourier e no domínio tempo-frequência pela Transformada Wavelet e de Hilbert-Huang	60
Figura 10	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Welch no domínio da frequência (FDWLFHF) e pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência (FDARLFHF) e para a diferença e média entre FDWLFHF e FDARLFHF	101
Figura 11	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Welch no domínio da frequência (FDWLFHF) e pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência (FDLSLFHF) e para a diferença e média entre FDWLFHF e FDLSLFHF	101
Figura 12	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Welch no domínio da frequência (FDWLFHF) e pelo método de Burg no domínio tempo-frequência (TFARLFHF) e para a diferença e média entre FDWLFHF e TFARLFHF	102
Figura 13	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Welch no domínio da frequência (FDWLFHF) e pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (TFLLFHF) e para a diferença e média entre FDWLFHF e TFLLFHF	102
Figura 14	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Welch no domínio da frequência (FDWLFHF) e pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência (TFWLFHF) e para a diferença e média entre FDWLFHF e TFWLFHF	103

Figura 15	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Welch no domínio da frequência (FDWLFHF) e pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência (THHLFHF) e para a diferença e média entre FDWLFHF e THHLFHF	103
Figura 16	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência (FDARLFHF) e pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência (FDLSLFHF) e para a diferença e média entre FDARLFHF e FDLSLFHF	104
Figura 17	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência (FDARLFHF) e pelo método de Burg no domínio tempo-frequência (TFARLFHF) e para a diferença e média entre FDARLFHF e TFARLFHF	104
Figura 18	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência (FDARLFHF) e pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (TFLLFHF) e para a diferença e média entre FDARLFHF e TFLLFHF	105
Figura 19	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência (FDARLFHF) e pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência (TFWLFHF) e para a diferença e média entre FDARLFHF e TFWLFHF	105
Figura 20	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência (FDARLFHF) e pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência (THHLFHF) e para a diferença e média entre FDARLFHF e THHLFHF	106
Figura 21	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência (FDLSLFHF) e pelo método de Burg no domínio tempo-frequência (TFARLFHF) e para a diferença e média entre FDLSLFHF e TFARLFHF	106
Figura 22	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência (FDLSLFHF) e pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (TFLLFHF) e para a diferença e média entre FDLSLFHF e TFLLFHF	107
Figura 23	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência (FDLSLFHF) e pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência (TFWLFHF) e para a diferença e média entre FDLSLFHF e TFWLFHF	107

Figura 24	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência (FDLSLFHF) e pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência (THHLFHF) e para a diferença e média entre FDLSLFHF e THHLFHF	108
Figura 25	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Burg no domínio tempo-frequência (TFARLFHF) e pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (TFLLFHF) e para a diferença e média entre TFARLFHF e TFLLFHF	108
Figura 26	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Burg no domínio tempo-frequência (TFARLFHF) e pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência (TFWLFHF) e para a diferença e média entre TFARLFHF e TFWLFHF	109
Figura 27	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Burg no domínio tempo-frequência (TFARLFHF) e pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência (THHLFHF) e para a diferença e média entre TFARLFHF e THHLFHF	109
Figura 28	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (TFLLFHF) e pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência (TFWLFHF) e para a diferença e média entre TFLLFHF e TFWLFHF	110
Figura 29	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (TFLLFHF) e pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência (THHLFHF) e para a diferença e média entre TFLLFHF e THHLFHF	110
Figura 30	Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência (TFWLFHF) e pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência (THHLFHF) e para a diferença e média entre TFWLFHF e THHLFHF	111
Figura 31	Influência da frequência respiratória na análise da variabilidade da frequência cardíaca, segundo diferentes métodos	117
Figura 32	Alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca condicionadas pela manobra de Valsalva num indivíduo saudável	122
Figura 33	Pausa inspiratória, registo n.º1. Registo da pressão arterial sistólica, intervalo RR e análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, durante uma manobra da pausa inspiratória	124
Figura 34	Pausa inspiratória, registo n.º2. Registo da pressão arterial sistólica, intervalo RR e análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, durante uma manobra da pausa inspiratória	126

Figura 35	Pausa inspiratória, registo n.º3. Registo da pressão arterial sistólica, intervalo RR e análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, durante uma manobra da pausa inspiratória	127
Figura 36	Pausa inspiratória, registo n.º4. Registo da pressão arterial sistólica, intervalo RR e análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, durante uma manobra da pausa inspiratória	128
Figura 37	Pausa inspiratória, registo n.º5. Registo da pressão arterial sistólica, intervalo RR e análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, durante uma manobra da pausa inspiratória	129
Figura 38	Tacograma com duração de 300 segundos de um doente do sexo masculino, de 52 anos de idade, internado por choque séptico no contexto de uma doença invasiva a <i>Streptococcus pneumoniae</i>	133
Figura 39	Análise do tacograma da figura 38; a) pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência; b) pelo método de Burg no domínio tempo-frequência; c) pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência e d) rácio do poder LF/HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência	135
Figura 40	Troca de seringa de noradrenalina; a) com resposta hipertensiva e b) extrassístoles supraventriculares frequentes; c) tacograma, com o corte do período das extrassístoles; d) análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo método de Welch no domínio da frequência; e) espectrograma do poder das bandas pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência; f) rácio entre o poder das bandas LF/HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência e g) análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência	138
Figura 41	Troca de seringa de noradrenalina; a) com hipotensão; b) tacograma; c) análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo método de Welch no domínio da frequência; d) espectrograma do poder das bandas pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência; e) rácio entre o poder das bandas LF/HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência e f) análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência	140
Figura 42	Administração de 1 mg de terlipressina; a) pico hipertensivo após a sua administração; b) tacograma; c) rácio entre o poder das bandas LF/HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência; d) análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência e e) análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência	143

Figura 43	Administração de 10 mg de metoclopramida; a) hipotensão associada à administração da metoclopramida; b) tacograma; c) análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo método de Burg no domínio tempo-frequência; d) rácio entre o poder das bandas LF e HF pelo método de Burg no domínio tempo-frequência; e) poder das bandas LF e HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência e f) poder das bandas LF e HF pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência	147
Figura 44	Análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo modelo de Lomb-Scargle no domínio da frequência (d a f) e espectrograma da análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (g a i), em função da frequência respiratória do doente	151
Figura 45	Tosse. Registo de tacograma, pressão arterial invasiva, espectrograma pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência, poder das bandas de frequência LF e HF pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência e, rácio LF/HF determinado pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência	154
Figura 46	Tosse e aspiração de secreções brônquicas por via endotraqueal. Registo de tacograma, pressão arterial invasiva, espectrograma pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência, poder das bandas de frequência LF e HF pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência e, rácio LF/HF determinado pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência	155
Figura 47	Registo do momento da morte. Traçado do ECG, da pressão arterial, do tacograma, análise da variabilidade de frequência cardíaca pelo método de Welch no domínio da frequência, análise pelo método de Burg no domínio tempo-frequência e, análise do poder da banda LF e HF pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência	158

Resumo

O Sistema Nervoso Autónomo, funcionalmente composto pelo Sistema Nervoso Autónomo Intrínseco, Sistema Nervoso Autónomo Extrínseco Simpático e Sistema Nervoso Autónomo Extrínseco Parassimpático, é um dos sistemas mais primitivos que garante a sobrevivência da espécie humana. A harmonia do funcionamento dos vários órgãos e sistemas depende em grande medida do equilíbrio entre os diversos componentes do Sistema Nervoso Autónomo, bem como da sua adequada interação com os restantes sistemas.

Existem diversos métodos para testar o seu funcionamento: testes dos reflexos autonómicos cardiovasculares, análise da variabilidade da frequência cardíaca, determinação sérica de neurotransmissores, microneurografia e testes da função sudomotora.

Na prática clínica é usual fazer-se uso dos reflexos autonómicos cardiovasculares, da análise da variabilidade cardíaca e dos testes da função sudomotora; todavia, a sua aplicabilidade nos doentes internados em ambiente de Cuidados Intensivos tem-se restringido, quase em exclusivo, à análise da variabilidade da frequência cardíaca; e, dentro da comunidade científica da Medicina Intensiva, especialidade médica com alicerces sólidos na fisiopatologia, o Sistema Nervoso Autónomo tem-se mantido à margem do interesse científico dos seus profissionais. A dúvida é legítima: não é um tema intelectualmente estimulante ou, não terá aplicabilidade na atividade clínica?

No capítulo “Estudo do Sistema Nervoso Autónomo em ambiente de cuidados intensivos – estado da arte” faz-se uma revisão da literatura sobre a aplicabilidade da sua monitorização nos doentes críticos. Dessa revisão conclui-se que o estudo da correlação da variabilidade da frequência cardíaca com o prognóstico é o tema de excelência, sendo unânimes que a variabilidade da frequência cardíaca varia de forma inversa com o prognóstico. Existem igualmente alguns trabalhos que estudam a variabilidade da pressão arterial, nomeadamente o estudo do barorreflexo, uma vez mais o foco incide no prognóstico, apresentando pior prognóstico os doentes com baixa sensibilidade do barorreflexo. A pupilometria e a resposta pupilar à luz, apresentam-se como exceções ao cenário anterior, já que são utilizadas como ferramenta para titular a analgesia nos doentes críticos e para inferir as alterações da pressão intracraniana; são igualmente utilizadas para inferir o prognóstico nos doentes vítimas de anoxia cerebral e no estado de mal não convulsivo.

Focando-se os estudos da avaliação do Sistema Nervoso Autónomo como ferramenta de prognóstico, sem aplicabilidade clínica direta para modificar o *outcome* dos doentes, este poderá ser um dos fatores limitativos à sua introdução como instrumento de monitorização na prática clínica diária das Unidades de Cuidados Intensivos.

O capítulo “Monitorização do Sistema Nervoso Autónomo em ambiente de Cuidados Intensivos como ferramenta de prognóstico. Revisão sistemática” surgiu como uma necessidade natural do trabalho previamente desenvolvido.

Face à evidência dos múltiplos estudos, que abordavam a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca, havia a necessidade de se proceder a uma revisão sistemática dos mesmos. Todos os estudos publicados em ambiente de cuidados intensivos são de coorte, prospetivos ou retrospectivos, focando-se no trauma, sépsis grave e choque séptico, disfunção multiorgânica, na paragem cardiorrespiratória, acidente vascular cerebral e doentes neurocirúrgicos; independentemente das variáveis estudadas, foi unânime que a variabilidade da frequência cardíaca varia de forma inversa com a gravidade clínica e com o prognóstico.

Após terminar o capítulo anterior surgiram algumas dúvidas metódicas resultantes da constatação de que: não existe padronização das variáveis estudadas, nem dos métodos estudados e, é quase inexistente a aplicação dos métodos no domínio tempo-frequência nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos.

O capítulo “Avaliação do Sistema Nervoso Autónomo pela monitorização da frequência cardíaca em ambiente de Cuidados Intensivos. Comparação de métodos” tem como objetivo fornecer um contributo para minorar estas dúvidas. Estudou-se a variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, no domínio da frequência (pelo método de Welch, pelo modelo autorregressivo e pelo método de Lomd-Scargle) e no domínio tempo-frequência (pelo método de Burg, pelo método de Lomb-Scargle, pela transformada de Wavelet e pela transformada de Hilbert-Huang) em 324 blocos de sinal eletrocardiográfico estável, obtidos em 82 doentes.

Foram identificadas correlações fortes, e muito fortes, entre variáveis no domínio do tempo e variáveis no domínio da frequência, essas mesmas correlações foram replicadas com as variáveis no domínio tempo-frequência.

Apesar da correlação positiva muito forte, entre os vários métodos e modelos disponíveis para estudar o balanço do Sistema Nervoso Autónomo, não existe entre eles concordância, o que reforça a necessidade de ser padronizada a metodologia do seu estudo.

Durante a colheita, e o tratamento dos dados para o capítulo anterior, constatou-se que existia, em alguns doentes, uma subestimação do poder da banda HF, pelo facto dos doentes admitidos nas Unidades de Cuidados Intensivos apresentarem valores elevados da frequência respiratória. Frequências respiratórias superiores a 24 cpm ficam fora do limite superior do espectro da banda HF, não sendo por esse motivo quantificado. Esta observação deu origem a um pequeno capítulo intitulado “Variabilidade da frequência cardíaca. O espectro das bandas de alta frequência não está adequado para todos os doentes adultos internados em Cuidados Intensivos”.

O capítulo “Manobra de Valsalva. Uma nova proposta para a sua utilização em doentes submetidos a ventilação mecânica invasiva” tem o objetivo de transformar a monitorização do Sistema Nervoso Autónomo num instrumento útil de orientação terapêutica nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos com instabilidade hemodinâmica. Apresenta-se um pequeno estudo piloto, sobre a adaptação da manobra de Valsalva durante a manobra da pausa inspiratória nos doentes submetidos a ventilação mecânica invasiva. Apesar do reduzido número de observações apresentadas, pode-se afirmar que a manobra de Valsalva é replicável nestes doentes e, que existe uma concordância da monitorização contínua do Sistema Nervoso Autónomo com as várias fases da manobra, nomeadamente na modelação vagal, α e β -adrenérgica.

Por último, e de forma a dar destaque à importância da introdução da monitorização contínua do Sistema Nervoso Autónomo nas Unidades de Cuidados Intensivos, pelos métodos de monitorização no domínio tempo-frequência, apresenta-se o capítulo “Monitorização de eventos”.

Neste capítulo são apresentados fenómenos de curta duração, que ocorrem com elevada frequência nas Unidades de Cuidados Intensivos, nomeadamente a troca de seringas com aminas vasoativas, a tosse e a aspiração de secreções brônquicas, e que a observação da resposta adaptativa do Sistema Nervoso Autónomo face à provocação a que é submetido, poderá nos indicar o seu estado de equilíbrio e, eventualmente na sua ausência, quais as medidas a adotar.

Abstract

The Autonomic Nervous System, functionally composed by the Intrinsic Autonomic Nervous System, Sympathetic Extrinsic Autonomic Nervous System and Parasympathetic Extrinsic Autonomic Nervous System, is one of the most primitive systems that is responsible for the survival of the human species. The harmony of the various organs and systems depends in a large scale on the balance between the various components of the Autonomic Nervous System, as well as their proper interaction with the other systems.

There are several methods to test its functioning: cardiovascular autonomic reflex tests, heart rate variability analysis, serum determination of neurotransmitters, microneurography and sudomotor function tests.

In clinical practice, it is usual to use the autonomic cardiovascular reflexes, heart rate variability analysis and sudomotor function tests; however, its applicability in patients hospitalized in the Intensive Care setting has been restricted, almost exclusively, to the analysis of heart rate variability; and among the scientific community of Intensive Medicine, a medical specialty with solid foundations in pathophysiology, the Autonomic Nervous System has been kept out of the scientific interest of its professionals. Doubt is legitimate: is it not an intellectually stimulating subject, or is it not appropriate for clinical practice?

In the chapter "Study of the Autonomic Nervous System in Intensive Care Environment - State of the art" a critical review of the literature on the applicability of its monitoring in critical patients is made. This review concludes that studying the correlation between heart rate variability and prognosis is the focus, and all studies indicate that lower the heart rate variability, worse the prognosis. There are also some studies on the blood pressure variability, namely studying the baroreflex, once again the focus is on the prognosis, presenting worse prognosis the patients with low baroreflex sensitivity. Pupillometry and pupil light response is an exception to the previous scenario, since it is used as a tool to titrate analgesia in critical patients and to infer changes in intracranial pressure; it is also used as a prognostic tool in patients suffering from cerebral anoxia and in non-convulsive status epilepticus.

Focusing the studies in evaluation the Autonomic Nervous System as a prognostic tool, without direct clinical applicability to modify the outcome of the patients, may be one of the limiting factors for its introduction as a monitoring instrument in the daily clinical practice of the Intensive Care Units.

The chapter "Monitoring the Autonomic Nervous System in an Intensive Care environment as a prognostic tool. Systematic review" emerged as a natural need for

previously developed work. Considering the multiple studies that addressed the evaluation of heart rate variability, there was a need for a systematic review of the studies, to evaluate if the results were consistent. All studies published in intensive care settings are cohort, prospective or retrospective, focusing on trauma, severe sepsis and septic shock, multiorgan dysfunction, cardiorespiratory arrest, stroke and neurosurgical patients; regardless of the variables studied, it was unanimous that heart rate variability is inversely related with clinical severity and prognosis.

After finishing the previous chapter, some methodological doubts emerged: there is no standardization of the variables studied, nor of the methods, and there is almost no application of the time-frequency methods in patients hospitalized in intensive care units.

The chapter "Evaluation of the Autonomic Nervous System by monitoring the heart rate variability in Intensive Care environment. Comparison of methods" try to answer those questions. Heart rate variability was studied in time domain, in frequency domain (Welch method, autoregressive model and Lomb-Scargle method) and in time-frequency domain (Burg method, Lomb-Scargle method, Wavelet transform and Hilbert-Huang transform) in 324 blocks of electrocardiographic stable signal, obtained in 82 patients.

Strong and very strong correlations were identified between variables in the time domain and variables in the frequency domain, these same correlations were replicated with the variables in the time-frequency domain.

Despite the very strong positive correlation between the various methods and models available to study the Autonomic Nervous System balance, there was no concordance between them, which reinforces the need to standardize the methodology of Autonomic study.

During collection and treatment of data for the previous chapter, it was found that, in some patients there was an underestimation of the power of the HF band, because patients admitted to the Intensive Care Unit had higher respiratory rate values. Respiratory frequencies above 24 cpm are outside the upper limit of the HF band spectrum and are therefore not quantified. This observation originated a short chapter entitled "Variability of heart rate. The spectrum of high frequency bands is not suitable for all adult patients admitted in Intensive Care.

The chapter "Valsalva maneuver. A new proposal for its use in patients submitted to mechanical ventilation" has the objective to transform the Autonomic Nervous System monitoring into a useful instrument for therapeutic orientation in Intensive Care patients with hemodynamic instability. A small pilot study was performed, to adapt the Valsalva maneuver during the inspiratory pause maneuver in patients submitted to

mechanical ventilation. Despite the small number of observations presented, it can be stated that the Valsalva maneuver is replicable in these patients and there is a concordance of the continuous Autonomic Nervous System monitoring with the various phases of the maneuver, namely in the vagal, α and β -adrenergic modulation.

Lastly, and to highlight the importance of the introduction of the continuous Autonomic Nervous System monitoring in Intensive Care Units, through the methods of time-frequency domain, I present the chapter "Monitoring of events".

In this chapter, observation the adaptive response of the Autonomic Nervous System when exposed to short-term phenomena, like vasoactive syringes exchange, coughing and tracheal aspiration, may indicate its balance and, if necessary, what measures to take.

Preâmbulo

Em 2005 iniciei a minha atividade como Assistente Hospitalar de Medicina Interna com perfil de Medicina Intensiva no Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE na Unidade de Urgência Médica (UUM).

Dia 03 de Novembro de 2005 às 05:45 foi admitida na UUM uma doente de 34 anos de idade, por necessidade de ventilação mecânica invasiva e suporte hemodinâmico, no contexto de quadro clínico compatível com choque séptico com três dias de evolução.

Dos antecedentes salienta-se em exclusivo asma brônquica, medicada em conformidade no ambulatório.

Dia 30 de Outubro apresenta febre, quantificada em 39.5°C, acompanhada de dor a nível dos quadrantes abdominais inferiores. Recorreu ao Serviço de Urgência de outro Hospital dia 31 de outubro onde foi avaliada e medicada com *Dafalgam*® e *Buscopam*® tendo tido alta com o diagnóstico de “infecção do ovário”.

Dia 03 de Novembro recorre de novo ao Serviço de Urgência, por agravamento das queixas iniciais, acompanhadas de corrimento vaginal amarelo-esverdeado abundante. Apresentava-se febril, hipotensa, com taquicardia sinusal (140 bpm), a palpação abdominal profunda dos quadrantes inferiores era dolorosa, com presença do sinal de Blumberg. O exame ginecológico revelou dor à palpação e mobilização do colo do útero e corrimento com as mesmas características já descritas. Oligúrica. Da avaliação laboratorial havia a salientar neutrofilia relativa, alteração da função renal com elevação da ureia e da creatinina, hiponatremia e hipocaliemia. A gasometria revelava acidemia metabólica com hiperlactacidemia. O diagnóstico imunológico da gravidez foi negativo. Por degradação rápida do quadro clínico com hipotensão, oligúria e dispneia foi transferida para a UUM.

Na admissão na UUM constata-se choque séptico, com necessidade de doses crescentes de noradrenalina, tendo atingindo valores máximos de 200 mcg/min às 24 horas de internamento, acompanhado de insuficiência respiratória, insuficiência renal aguda e coagulação intravascular disseminada. No primeiro dia fez um balanço hídrico positivo em 6400 mL.

Face ao quadro abdominal inicial, sem referência a manobras abortivas prévias, a doente foi submetida a laparotomia exploratória no dia de admissão, tendo-se constatado peritonite purulenta sem foco infeccioso aparente, salienta-se somente a existência de hiperemia no paramétrio direito. Todos os exames bacteriológicos, incluindo o pus intra-abdominal foram negativos.

Salienta-se ainda a existência de um *rash* purpúrico a nível do tronco, abdómen e membros às 24 horas, que evoluiu progressivamente para um quadro de púrpura fulminante.



Figura 1. Lesões cutâneas ao 9º dia de internamento hospitalar (reprodução autorizada).

Perante a gravidade clínica, iniciou técnica de substituição da função renal com hemodiafiltração veno-venosa contínua, fluidoterapia vigorosa, heparina em dose terapêutica e antibioterapia combinada de largo espectro.

Às 72 horas conseguiu-se estabilização clínica, estando nesta altura com dose de noradrenalina de 7 mcg/min que foi suspensa ao 4º dia de internamento. Iniciou nessa mesma data hidrocortisona 50 mg de 6/6 horas, por doseamento de cortisol sérico de 6 mcg/dL.

Apesar da reversão do choque séptico assistiu-se à instalação de isquemia distal, a nível dos membros inferiores e superiores, já com ausência de pulso a nível da tibial posterior à direita.



Figura 2. Lesões cutâneas ao fim do 20º dia de internamento hospitalar (reprodução autorizada).

Apesar da suspensão das aminas vasoativas, da manutenção da terapêutica com heparina, pentoxifilina, nitratos em perfusão contínua e em aplicação tópica, verificou-se uma progressão irreversível da isquemia com perda progressiva dos pulsos distais e mumificação das extremidades.



Figura 3. Lesões cutâneas ao fim do 1º mês de internamento hospitalar (reprodução autorizada).

Ao 18º dia de internamento existe de novo instalação de choque séptico, com doseamento de cortisol sérico de 7.1 mcg/dL, tendo-se reiniciado hidrocortisona na dose de 50 mg de 6/6 horas e noradrenalina, durante 48 horas, com dose máxima de 10 mcg/min.

Este quadro séptico foi secundário a fungemia a *Candida parapsilosis*, motivo pelo qual fez terapêutica combinada com fluconazol e caspofungina.

Ao 38º dia de internamento é submetida a amputação de ambos os membros inferiores ao nível do terço proximal da perna, após discussão clínica com os colegas da Cirurgia Geral e da Cirurgia Vascular.

Ao 46º dia de internamento é submetida a amputação de ambos os membros superiores, a nível do terço proximal.



Figura 4. Cicatriz abdominal, amputação do braço direito e perna direita ao sexto mês de internamento hospitalar (reprodução autorizada).

Face à cicatrização dos cotos e à necessidade de iniciar o programa de reabilitação motora, a doente foi transferida para o Centro de Medicina Física e de Reabilitação de Alcoitão, sem qualquer falência de órgão associada.

Em 2017 a doente encontra-se com atividade laboral plena, e é independente para as suas atividades da vida diária.

Ultrapassando as barreiras filosóficas e éticas, este foi um dos casos que marcou o meu percurso na Medicina Intensiva.

Era possível ter feito diferente?

Era possível ter feito melhor?

Apesar dos instrumentos que dispomos na nossa prática diária para a monitorização dos doentes, leia-se clínica, ecocardiografia, monitorização pelo cateter venoso central, pelo cateter de Swan-Ganz, pelo cateter de PiCCO, pelo estudo da microcirculação, ScvO₂, diferencial arteriovenoso de CO₂, lactato, entre outros, é possível melhorar a nossa perceção da volemia efetiva dos doentes, bem como modificar o nosso uso das aminas vasoativas, no que concerne à sua escolha bem como ao seu teto terapêutico.

Este foi o ponto de partida para o trabalho desenvolvido nesta Tese de Doutoramento.

Capítulo 1 – Introdução

1.1. Conceitos gerais

Os primórdios do estudo do Sistema Nervoso Autónomo (SNA) leva-nos ao início do século XVIII [1, 2]; inicialmente designado como Voluntário e Involuntário, em 1732, após os trabalhos de Jacobus Benignus Winslow, designou-se por “*The Sympathetic Nerves*”. Em 1764 Johnstone introduziu a teoria que os gânglios existentes nos trajetos dos nervos, convertiam os movimentos voluntários em involuntários, sendo criada a designação de “*Ganglionic Nerves and Ganglionic Nervous System*”. Em 1800-1801 o termo vegetativo foi introduzido pela primeira vez por Bichat, dividindo os nervos em “*vegetative and animal nerves*”, estando os primeiros relacionados com a vida de nutrição e os segundos com a vida de relação. Gaskell, em 1886-1889, utilizou os conceitos morfológicos para classificar os nervos viscerais, e separou os gânglios em proximais ou vertebrais e distais. Na sequência dos estudos realizados com o uso da nicotina por Dickinson e Langley em 1889, é utilizada a designação de SNA pela primeira vez, por este último, em 1898.

No início do século XX os nervos periféricos eram classificados da seguinte forma [1]:

1. Nervos somáticos
 - a. Nervos aferentes
 - b. Nervos eferentes
2. Nervos autonómicos
 - a. Simpáticos
 - b. Parassimpáticos
 - c. Entéricos

Do ponto de vista esquemático, apresenta-se a divisão do SNA no seu componente Simpático e Parassimpático, bem como os seus principais órgãos alvo (figura 5).

1.1.1. Sistema Nervoso Autónomo Extrínseco Simpático

O Sistema Nervoso Autónomo Simpático (SNAS) é constituído por uma cadeia de gânglios simpáticos paravertebrais localizados bilateralmente na região toracoabdominal [3]. Os neurónios pré-ganglionares são curtos e ligam o corno lateral da medula aos gânglios paravertebrais; os neurónios pós-ganglionares são longos e ligam-se aos órgãos efetores simpáticos.

Os neurónios pré-ganglionares libertam acetilcolina (ACh), que atua nos recetores nicotínicos ganglionares e, os neurónios pós-ganglionares libertam dopamina, noradrenalina ou adrenalina, atuando nos recetores dopaminérgicos ou nos recetores adrenérgicos α ou β , figura 6.

A síntese da acetilcolina ocorre maioritariamente no citoplasma, a acetilcoenzima A liga-se à colina, na presença da colina acetiltransferase; a remoção da acetilcolina ocorre na fenda sináptica por três mecanismos: difusão, recaptção pelas vesículas ou por degradação enzimática pela acetilcolinesterase.

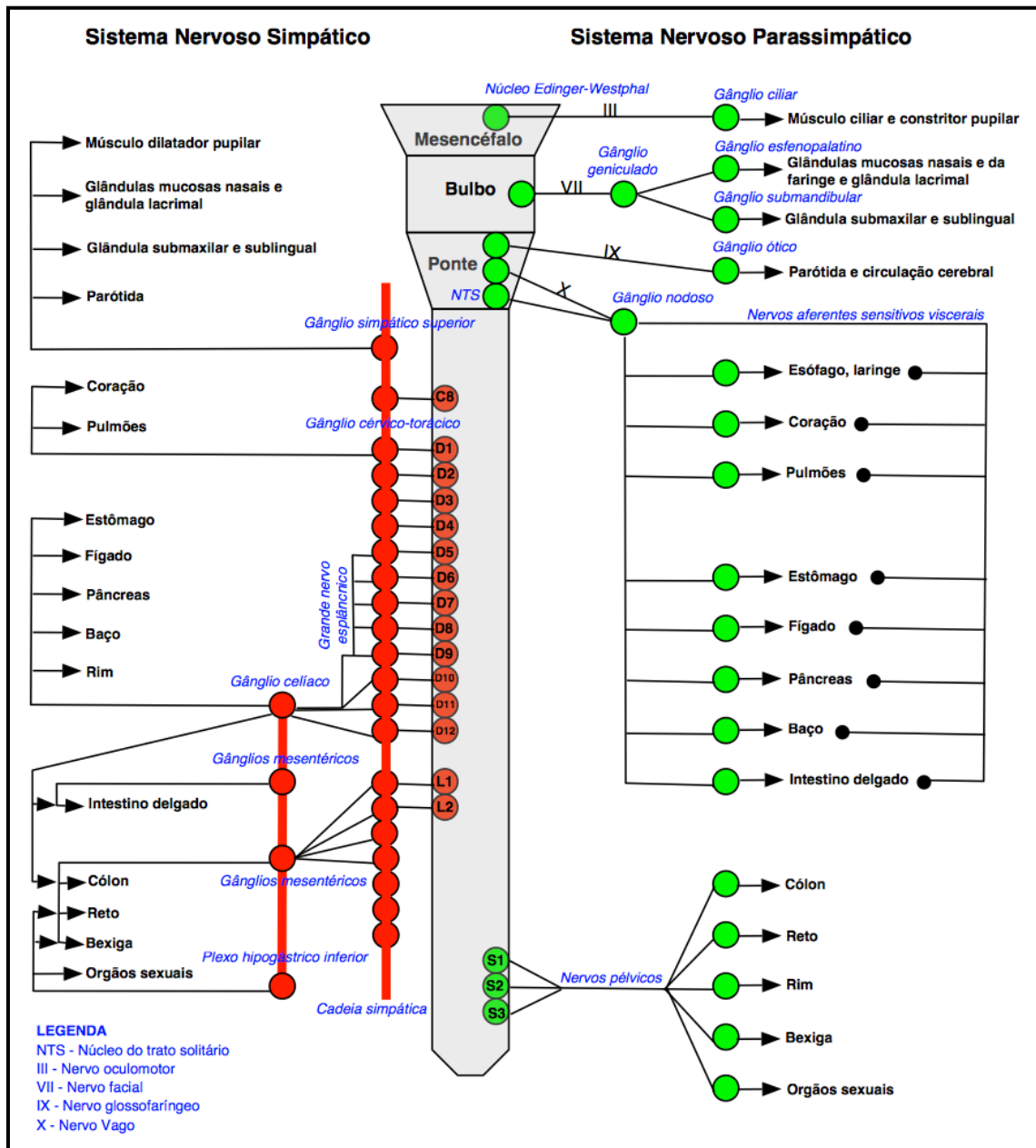


Figura 5. Representação esquemática do Sistema Nervoso Simpático e do Sistema Nervoso Parassimpático. Adaptado de [3].

A síntese de noradrenalina tem início no citoplasma, tendo na sua génese múltiplos processos enzimáticos:

1. Conversão da tirosina em DOPA (tirosina hidroxilase)
2. Conversão da DOPA em dopamina (DOPA descarboxilase)
3. Conversão da dopamina em noradrenalina (dopamina β -hidroxilase)
4. Conversão da noradrenalina em adrenalina (feniletanolamina n-metil transferase), este processo enzimático é exclusivo da medula suprarrenal

A remoção da noradrenalina, igualmente na fenda sináptica, faz-se por três mecanismos: difusão, recaptação vesicular ou degradação enzimática.

O tónus basal é mantido através da libertação de adrenalina e noradrenalina, ao ritmo de: 0.2 mcg/kg/min e 0.005 mcg/kg/min, respetivamente.

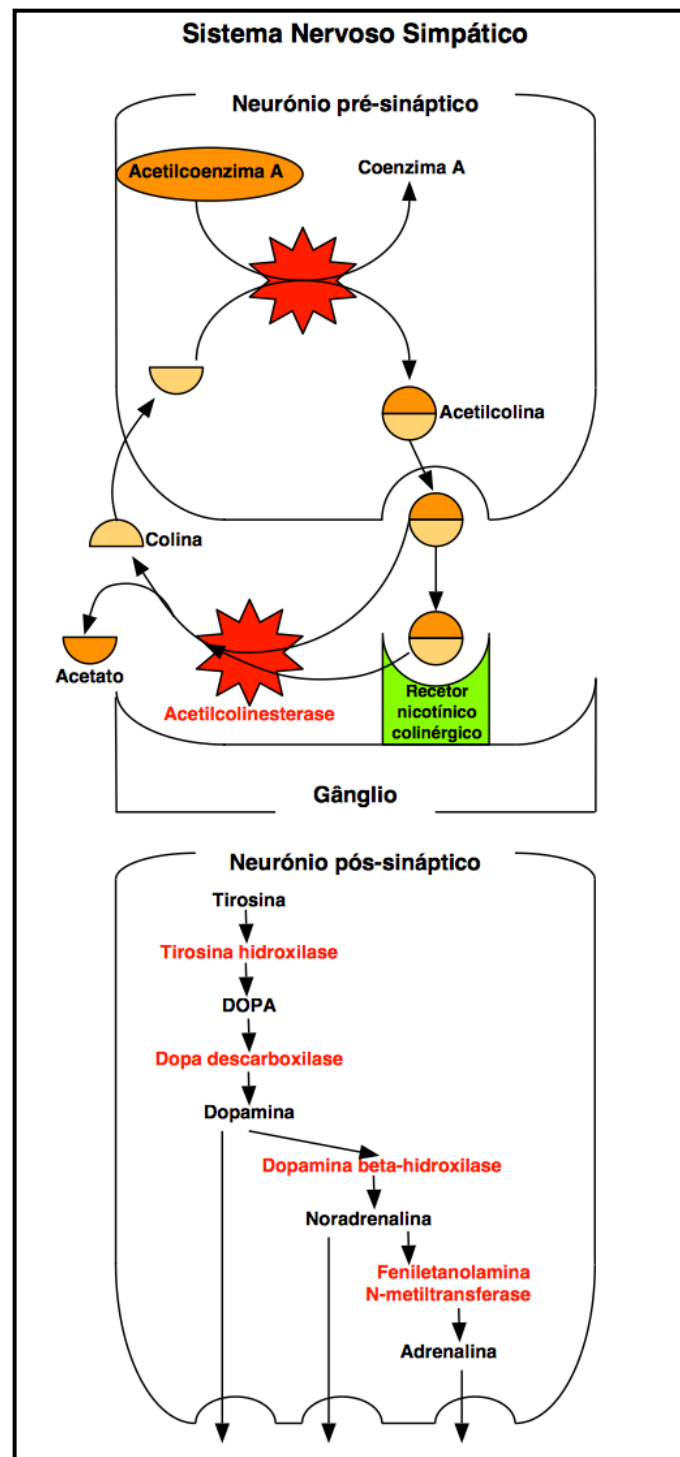


Figura 6. Neurotransmissores, com respetiva síntese enzimática, dos neurónios pré e pós-ganglionares do Sistema Nervoso Simpático.

1.1.2. Sistema Nervoso Autónomo Extrínseco Parassimpático

O Sistema Nervoso Autónomo Parassimpático (SNAP) localiza-se na região cefálica e sagrada da medula, cerca de 75% provém do X par craniano. Ao contrário do sistema

nervoso simpático, os neurónios pré-ganglionares são longos e os neurónios pós-ganglionares são curtos, devido à proximidade dos gânglios aos órgãos alvo. Os recetores ganglionares, tal como no SNAS, são colinérgicos nicotínicos, os neurónios pós-ganglionares libertam acetilcolina que atua nos recetores muscarínicos, apesar de serem conhecidos cinco tipos, no SNAP só existem os recetores M1-M3 (figura 7).

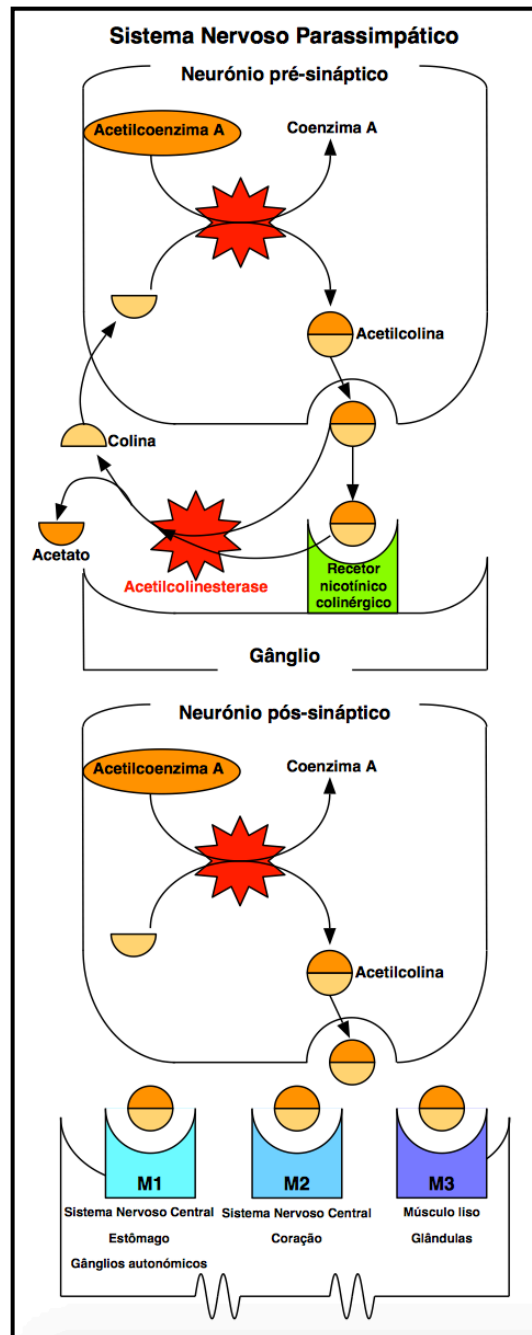


Figura 7. Neurotransmissores, com respetiva síntese enzimática, dos neurónios pré e pós-ganglionares do Sistema Nervoso Parassimpático.

Os órgãos efetores têm uma multiplicidade de recetores na sua superfície, e a sua ação vai depender do balanço entre a ativação dos recetores muscarínicos, pelo SNAP, ou

pela ativação dos recetores adrenérgicos α ou β , pelo SNAS. De forma esquemática, apresenta-se na tabela 1, o efeito que a estimulação do SNA tem nos diversos recetores, apresenta-se igualmente a sua distribuição qualitativa e quantitativa, quando adequado, nos diversos tecidos e órgãos.

Os recetores nicotínicos, que se localizam nos gânglios autonómicos e na glândula suprarrenal, aumentam a permeabilidade celular para o sódio e o potássio, desencadeando desta forma a despolarização neuronal. Os recetores muscarínicos interagem com a classe das proteínas G; os recetores M1 e M3 ligam-se à proteína $G_{(q/11)}$ que ativa a via do fosfato inositol, promovendo a despolarização neuronal e os potenciais pós-sinápticos excitatórios, promovendo desta forma a contração; os recetores M2 interagem com a proteína G_i/G_o , inibindo a adenilciclase com a redução subsequente de adenosina monofosfato cíclico intracelular, a ativação dos canais retificadores internos de potássio e a inibição dos canais de cálcio, todos estes mecanismos conduzem a uma hiperpolarização neuronal com relaxamento.

Os recetores adrenérgicos dividem-se em α_{1A} (vasos sanguíneos, coração, pulmão, fígado, músculo liso, vasos deferentes e próstata), α_{1B} (coração, rim, pulmão e baço), α_{1D} (aorta, coronárias, plaquetas e próstata), α_{2A} (gânglios autonómicos, coronárias, vasos do Sistema Nervoso Central, pâncreas e neurónios simpáticos), α_{2B} (vasos sanguíneos, coronárias, vasos do Sistema Nervoso Central, rim, fígado, pâncreas, plaqueta e neurónios simpáticos), α_{2A} (terminações nervosas simpáticas pré-sinápticas), β_1 (coração, rim, adipócitos e músculo esquelético), β_2 (vasos sanguíneos, brônquios, globo ocular, sistema gastrointestinal, coração, rim, pulmão e músculo esquelético) e β_3 que existe exclusivamente no tecido adiposo. Os recetores α_1 ligam-se à proteína $G_{\alpha q}$, ativando a via do fosfato inositol e ativando a fosfoquinase A; os recetores α_1 interagem com a proteína $G_{\alpha i}$ e $G_{\alpha o}$, inibindo a adenilciclase com redução da atividade da fosfoquinase A. Os recetores β ativam a adenilciclase, com aumento da adenosina monofosfato cíclico, da atividade da fosfoquinase A e ativando os canais de cálcio tipo L.

Tabela 1. Resposta dos órgãos/tecidos efetores à ativação do Sistema Nervoso Simpático. Adaptado de [3].

Órgão/tecido	Sistema Nervoso Parassimpático		Sistema Nervo Simpático	
	Recetor	Resposta	Recetor	Resposta
Olho			α_1	Midríase
- músculo radial				
- músculo circular	M3, M2	Miose		
- músculo ciliar	M3, M2	Contração (ver ao perto)		
- epitélio ciliar			β_2	Secreção do humor aquoso
- glândula lacrimal	M3, M2	Secreção	β	Secreção
- glândula salivar	M3, M2	Secreção profusa de água	α_1, β	Secreção espessa
Sistema respiratório				
- traqueia	M3 = M2	Contração	β_2	Dilatação
- músculo liso (brônquios)	M3 = M2	Contração	β_2	Dilatação
- glândulas (brônquios)	M3, M2	↑ secreção	α_1	↑ secreção
			β_2	↓ secreção
- glândulas (nasofaringe)	M3, M2	↑ secreção		
Coração				
- nóculo SA	M2>>M3	↓ frequência cardíaca	$\beta_1>\beta_2$	↑ frequência cardíaca
- músculo (aurícula)	M2>>M3	↓ contratilidade	$\beta_1>\beta_2$	↑ contratilidade
- nóculo AV	M2>>M3	↓ velocidade de condução	$\beta_1>\beta_2$	↑ velocidade de condução
- sistema His-Purkinje	M2>>M3	↓ velocidade de condução	$\beta_1>\beta_2$	↑ velocidade de condução
- músculo (ventrículo)			$\beta_1>\beta_2$	↑ contratilidade
Sistema digestivo				
- músculo liso	M2 = M3	↑ motilidade e tónus	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	↓ motilidade e tónus
- esfíncter	M3, M2	Dilatação	α_1	Contração
- glândulas digestivas	M3, M2	↑ secreção	α_2	↓ secreção
Vesícula biliar	M	Contração	β_2	Dilatação
Rim			β_1	↑ libertação de renina
Fígado			α_1, β_2	Glicogenólise e gliconeogénese
Baço			α_1	Contração
			β_2	Dilatação
Pâncreas				
- ácinos	M3, M1	↑ secreção de amilase		
- ilhéus (células β)	M3	↑ secreção de insulina	α_2	↓ secreção de insulina
- ductos	M3, M2	↑ secreção de fluídos e bicarbonato		
Geniturinário				
- músculo detrusor	M3>M2	Contração	β_2	Dilatação
- esfíncter	M3>M2	Dilatação	α_1	Contração
- ureter	M	↑ motilidade e tónus	α_1	↑ motilidade e tónus
- útero gravídico	M	Variável	α_1	Contração
			β_2	Dilatação
- pénis, vesículas seminais	M3	Ereção	α_1	Ejaculação
Pele				
- músculo pilomotor			α_1	Contração
- glândula sudorípara			M3, M2	Secreção
Artérias/arteríolas				
- coronária	M3	Formação de óxido nítrico Vasodilatação	α_1, α_2 β_2	Contração Dilatação
- pele e mucosa			α_1, α_2	Contração
- musculoesquelético			α_1	Contração
- cerebral	M1 M2 M5	Vasoconstrição Vasodilatação Ativação da síntese de óxido nítrico	α_1	Contração moderada
- pulmonar			α_1 β_2	Contração Dilatação
- vísceras	M3	Formação de óxido nítrico, vasodilatação	α_1 β_2 α_1 β_2	Contração Dilatação Contração Dilatação
- glândula salivar			α_1 β_2 α_1, α_2 β_2	Contração Dilatação Contração Dilatação
- renal			α_1, α_2 β_2	Contração Dilatação
Veias			α_1, α_2 β_2	Contração Dilatação
Tecido adiposo			β_3	Lipólise, termogénese
Glândula pineal			β	Síntese de melatonina

Órgão/tecido	Sistema Nervoso Parassimpático		Sistema Nervoso Simpático	
	Recetor	Resposta	Recetor	Resposta
Terminações simpáticas				
- autorrecetores			$\alpha 2$ $\beta 2$	↓ libertação de NA ↑ libertação de NA
- heterorrecetores	M2, M4	↓ libertação de NA		
Terminações parassimpáticas				
- autorrecetores	M2, M4 NN	↓ libertação de acetilcolina ↑ libertação de acetilcolina		
- heterorrecetores			$\alpha 2$ $\beta 2$	↓ libertação de acetilcolina Influxo de K, glicogenólise
Músculo esquelético				

Mx – recetores muscarínicos, NN – recetores nicotínicos, NA – noradrenalina, K – potássio

1.1.3. Sistema Nervoso Autónomo Intrínseco ou Entérico

O Sistema Nervoso Autónomo Intrínseco ou Entérico, divide-se pelos plexos mioentéricos e submucosos, sendo composto por mais de 20 tipos de neurónios, divididos por três classes: neurónios aferentes intrínsecos primários, interneurónios e neurónios motores [4], ver figura 8. Os neurónios aferentes intrínsecos primários respondem a alterações químicas luminiais, distorção mecânica da mucosa e distorção da musculatura externa, os interneurónios também são ativados pela distorção, os neurónios motores existem em maior número no esófago, e são controlados via X par craniano.

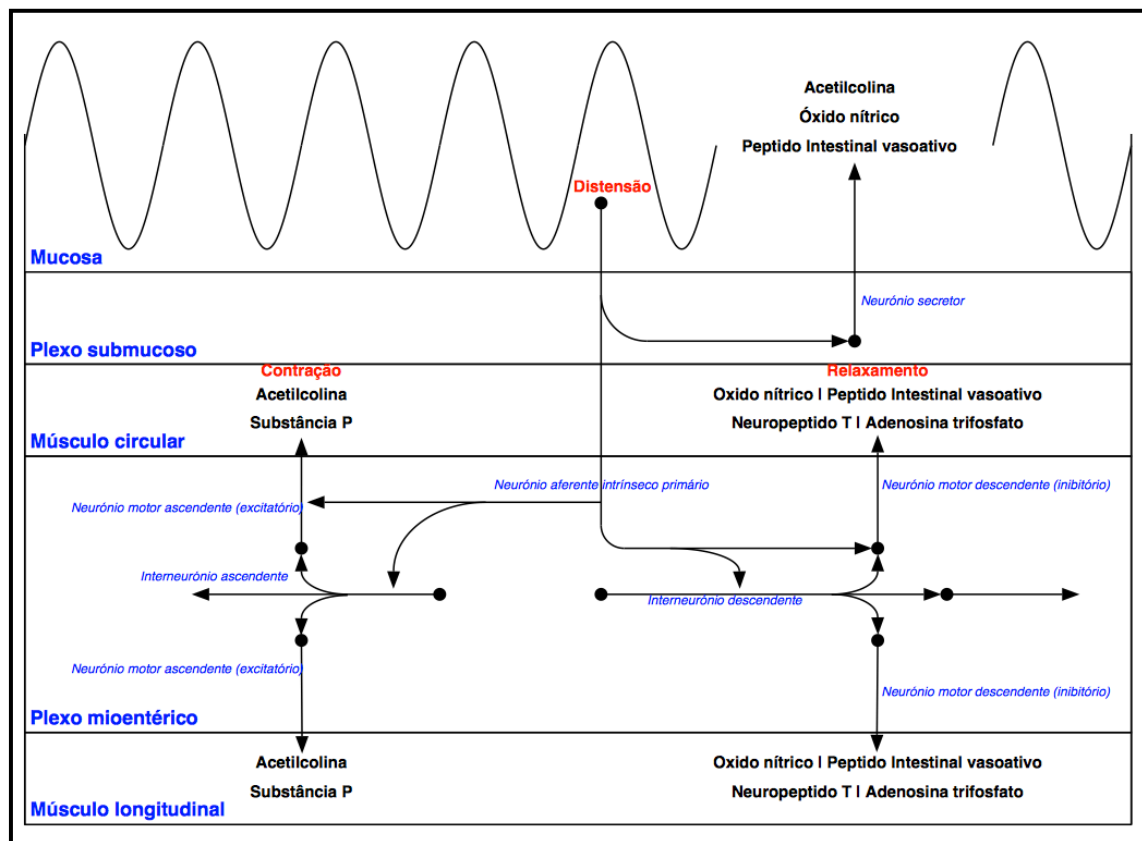


Figura 8. Neurotransmissores dos principais neurónios que constituem o Sistema Nervoso Autónomo Intrínseco ou Entérico.

O conceito clássico, com a divisão anatômica e funcional do sistema nervoso autónomo em intrínseco ou entérico, e extrínseco (simpático e parassimpático), tem progressivamente dado lugar a um conceito dinâmico de equilíbrio, ou falta dele na situação patológica, obtido em função de uma simbiose entre ambos os efetores autonómicos e/ou simbiose com outros sistemas. Exemplo clássico da simbiose entre o SNAS e o SNAP, baseia-se na precocidade da resposta parassimpática (resposta ao fim de um a dois batimentos cardíacos) em relação à resposta simpática (resposta ao fim de três a cinco batimentos cardíacos) [5]; deste modo, uma redução inicial da resposta parassimpática vai potenciar a resposta simpática, poupando a dose de adrenalina necessária para responder ao *stress*. Outra referência de simbiose, desta vez entre sistemas, é a interação entre o sistema imune e o sistema nervoso entérico [6], de forma a otimizar a resposta deste órgão aos vários estímulos dietéticos e infecciosos a que é submetido.

1.2. Métodos de Análise do Sistema Nervoso Autónomo

A avaliação do SNA poderá ser efetuada recorrendo a diversos testes [7]:

1. Testes dos reflexos autonómicos cardiovasculares
 - a. Manobra de Valsalva
 - b. Respiração profunda
 - c. Teste de exercício isométrico (*handgrip*)
 - d. Teste da imersão da face ou mãos em água fria
 - e. Teste da aritmética mental
 - f. Teste ortostático
 - g. Teste de *Tilt*
 - h. Teste da sensibilidade do barorreflexo
2. Análise da variabilidade da frequência cardíaca
3. Determinação sérica de neurotransmissores
4. Microneurografia
5. Testes da função sudomotora

Todavia, os testes dos reflexos autonómicos cardiovasculares, são testes que compreendem manobras provocatórias; sendo por este motivo um fator limitativo da sua aplicabilidade nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos, devido à ausência de colaboração durante grande parte do seu internamento, nomeadamente nas fases mais críticas, momentos estes que podem ser os mais importantes para se obter informação sobre o estado do SNA.

A determinação sérica de neurotransmissores, devido à multiplicidade de fármacos administrados, nomeadamente aminas vasoativas em doses suprafisiológicas, encontra-se igualmente condicionada. E, os testes de função sudomotora, estão igualmente comprometidos, devido à exposição permanente dos doentes a um ambiente com temperatura regulada para cerca de 21°C.

A presente Tese de Doutoramento foca-se na monitorização do SNA nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos, através da análise da VFC.

Para se proceder a esta análise fez-se uso de vários métodos e modelos, que estudam diversas variáveis no domínio do tempo, no domínio da frequência e no domínio tempo-frequência. Este capítulo tem como objetivo fornecer uma descrição sumária dos vários métodos de análise da VFC usados nesta Tese de Doutoramento.

1.2.1. Métodos utilizados para análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência e no domínio tempo-frequência.

A transformada de Fourier é um método matemático que transforma uma função tempo numa função frequência. A transformada rápida de Fourier (FFT) é um algoritmo, que permite reduzir o tempo de cálculo da transformada discreta de Fourier. Todavia, a análise espectral de sinais biológicos, através deste método, apresenta muito ruído [8], motivo pelo qual se implementaram diversos métodos, com o objetivo da redução do mesmo.

1.2.1.1. Método de Welch

No método de Welch o sinal é dividido em múltiplos segmentos, tendo de ser definido o comprimento e o grau de sobreposição dos mesmos. De seguida é aplicada a FFT em cada segmento e feita a média dos vários espectros obtidos [8].

1.2.1.2. Modelo autorregressivo

O modelo autorregressivo não assume que o sinal seja periódico no domínio do tempo, o modelo é uma regressão linear de um valor sobre um ou mais pontos anteriores da série temporal, elimina a distorção do sinal nas extremos dos segmentos do sinal biológico [9].

Os modelos autorregressivos podem utilizar diferentes métodos, como por exemplo o método de Burg, método de Yule-Walker ou o método da máxima verosimilhança.

1.2.1.3. Método de Lomb-Scargle

O método de Lomb-Scargle avalia a sequência de entrada – ordem dos dados e o momento em que o dado foi adquirido; na presença de picos no espectro, aumenta a segurança de que se tratam de sinais reais [10].

1.2.1.4. Transformada de Wavelet

Na transformada de Wavelet, em vez de se dividir o sinal em múltiplos segmentos de dimensões fixas, o comprimento dos segmentos é maior ou menor em função da frequência do sinal ser mais baixa ou mais alta, respetivamente. A decomposição do sinal é feita utilizando uma função mãe, ao invés de funções sinusoidais [11].

1.2.1.5. Transformada de Hilbert-Huang

Na transformada de Hilbert-Huang a decomposição utilizada deriva do próprio sinal, ultrapassando desta forma os problemas da não estacionariedade e da não linearidade [11].

Capítulo 2 – Estado da arte

2.1. Estudo do Sistema Nervoso Autónomo em ambiente de cuidados intensivos – estado da arte

Resumo

Desde a década de 70, com a introdução do cateter de Swan-Ganz tem-se assistido a um progresso significativo na capacidade da monitorização hemodinâmica invasiva e não invasiva nas Unidades de Cuidados Intensivos, bem como a uma melhoria da perceção dos fenómenos fisiopatológicos responsáveis pela instabilidade hemodinâmica dos doentes críticos.

Apesar do Sistema Nervoso Autónomo ser o responsável pela homeostasia do sistema cardiovascular, através do balanço entre a atividade do Sistema Nervoso Autónomo Simpático e o Sistema Nervoso Autónomo Parassimpático, a utilização da monitorização da sua atividade em ambiente de cuidados intensivos tem-se restringido, quase exclusivamente, à análise da variabilidade da frequência cardíaca, variando esta de forma inversa com o prognóstico.

Este artigo tem como objetivo apresentar o estado da arte sobre a utilização e a utilidade da monitorização do Sistema Nervoso Autónomo em ambiente de Cuidados Intensivos.

Palavras-Chave: Sistema nervoso autónomo, variabilidade da frequência cardíaca, cuidados intensivos

2.1.1. Introdução

A Medicina Intensiva é definida, pelo Colégio da Especialidade da Ordem dos Médicos, segundo o documento orientador da formação em Medicina Intensiva como: “área multidisciplinar e diferenciada das Ciências Médicas que aborda especificamente a prevenção, diagnóstico e tratamento de situações de doença aguda potencialmente reversíveis, em doentes que apresentam falência de uma ou mais funções vitais, eminente(s) ou estabelecida(s)”.

Porém, mais do que a contextualização do foco da Medicina Intensiva, o que mais diferencia a Especialidade são as condições criadas, para que, a prevenção, o diagnóstico, e o tratamento das situações agudas seja possível. Estas condições são humanas e materiais, sendo a monitorização transversal a ambas.

A monitorização, inicialmente clínica, como reportam as referências ao trabalho desenvolvido por Florence Nightingale durante a guerra da Crimeia [12], permitiu reduzir a taxa de mortalidade, pela prevenção das complicações associadas aos ferimentos de guerra [13]. Nesta sequência, para otimizar a monitorização dos doentes, foi criada em 1923 a primeira unidade de cuidados pós-operatórios para doentes do foro neurocirúrgico [12], tendo a especialidade de Medicina Intensiva surgido em dezembro de 1953, na sequência da epidemia da poliomielite em Copenhague em 1952 onde o Dr. Bjorn Ibsen teve a ideia de concentrar todos estes doentes numa enfermaria dedicada, para que cada doente pudesse ter a sua enfermeira [14].

Com o passar dos anos, e com o desenvolvimento tecnológico, foram introduzidos progressos notáveis na monitorização dos doentes [15], nomeadamente na monitorização hemodinâmica [16], na monitorização da ventilação [17] e na monitorização neurológica [18-20].

A monitorização hemodinâmica, nas Unidades de Cuidados Intensivos, tem três marcos principais: a introdução do cateter de *Swan-Ganz* na década de 70 [21]; a introdução da monitorização minimamente invasiva no final da década de 90, possível pelo cálculo do volume sistólico através da área sobre a curva da onda da pressão arterial [22]; e, a consolidação do uso da monitorização ecocardiográfica transtorácica na década de 90 e 2000 [23].

Na discriminação dos diversos métodos de monitorização hemodinâmica [24-26], desde os mais invasivos – cateter de *Swan-Ganz* até aos menos invasivos – métodos de bioimpedância e bioreatância, não existe nenhuma referência à monitorização do SNA.

Em Portugal, existe um monitor dedicado à monitorização parassimpática, para ajuste da analgesia durante os procedimentos anestésicos, o MetroDoloris [27], não estando validado para a monitorização dos doentes em cuidados intensivos.

Nos doentes em cuidados intensivos, pela simplicidade e universalidade do registo, o estudo do SNA tem sido realizado através da análise da VFC; devido à presença da monitorização invasiva da pressão arterial, a variabilidade da pressão arterial também tem sido alvo de atenção [28].

Com este trabalho, pretende-se apresentar o estado da arte sobre a utilização e a utilidade da monitorização do SNA em ambiente de Cuidados Intensivos.

2.1.2. Métodos

Procedeu-se à revisão da literatura utilizando os seguintes termos em inglês no campo de pesquisa da PubMed: (*“autonomic nervous system”, OR “spectral analysis”, OR “heart rate variability”, OR “blood pressure variability”, OR “baroreflex sensitivity”, OR “digital pupillometry”*), AND (*“intensive care”, OR “critical care” OR “critically ill patient”*).

Só foram selecionados os artigos escritos em inglês, referentes a doentes adultos e com data de publicação até ao ano de 2015, inclusive. Foram selecionados 292 artigos.

Após leitura do resumo foram rejeitados 96 artigos, por não se referirem ao estudo do SNA em doentes adultos internados em UCI. Dos 196 artigos avaliados foi igualmente revista a sua bibliografia, e sempre que existia referência a um estudo novo este era avaliado. As patologias foram agrupadas por órgãos e sistemas.

2.1.3. Resultados

Os resultados são apresentados segundo as situações clínicas e as variáveis estudadas, nas patologias internadas em ambiente de cuidados intensivos.

2.1.3.1. Variabilidade da Frequência Cardíaca

O controlo do sistema cardiovascular é assegurado pelo balanço da atividade do SNAS, que enerva todo o miocárdio, e o SNAP, que enerva o nóculo sinusal, o miocárdio auricular e o nóculo auriculoventricular [29]. A influência do SNA sobre o coração depende da informação que recebe dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores auriculares, receptores ventriculares, modificações do sistema respiratório, do sistema vasomotor, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema termorregulador [30].

Salienta-se que a VFC no estudo do SNA aplica-se em exclusivo nos doentes em ritmo sinusal.

A relevância clínica da VFC foi pela primeira vez descrita na década de 60 [31] quando se verificou que a redução do intervalo R-R precedia o sofrimento fetal.

Em 1996 foram publicadas as normas para a sua medição, interpretação fisiológica e aplicabilidade na medição da VFC [32]. A análise da VFC através de métodos lineares, é executada através do domínio do tempo – índices estatísticos e geométricos, e do domínio da frequência. Os métodos não lineares, apesar de revelarem grande potencial na análise da VFC, pela dificuldade da interpretação fisiopatológica [33], não serão aqui

mencionados. Os vários métodos para o estudo da VFC encontram-se discriminados na tabela 2, salientando-se de seguida os mais utilizados na prática clínica.

A análise no domínio do tempo é feita através de vários índices, e estuda a variação da duração dos intervalos entre os complexos QRS resultantes da despolarização do nódulo sinusal, sendo por esta razão designados *normal-to-normal intervals* – NN intervals.

Tabela 2. Métodos para o estudo da variabilidade da frequência cardíaca [32, 34, 35]

Métodos lineares – domínio do tempo

Índices estatísticos

- SDNN – Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
- SDANN – Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
- SDNNi – Média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
- rMSSD – Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
- SDSD – Desvio padrão das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes
- NN50 – Número de pares de intervalos RR normais adjacentes que diferem em mais de 50 milissegundos
- pNN50 – Percentagem de intervalos RR normais que diferem em mais de 50 milissegundos do seu adjacente

Índices geométricos

- Índice triangular
- TINN – Interpolação triangular de histograma de intervalos RR normais
- Índice diferencial
- Índice logarítmico

Métodos lineares – domínio da frequência

Análise de curta duração (5 min)

- Poder total
- VLF – Muito baixa frequência (*very low frequency*)
- LF – Baixa frequência (*low frequency*)
- LFn – Baixa frequência em unidades normalizadas
- HF – Alta frequência (*high frequency*)
- HF_n – Alta frequência em unidades normalizadas
- LF/HF – Rácio baixa frequência / alta frequência

Análise de longa duração

- Poder total
- ULF – Ultrabaixa frequência (*ultra low frequency*)
- VLF – Muito baixa frequência
- LF – Baixa frequência
- HF – Alta frequência
- α - Inclinação da interpolação linear do espectro numa escala logarítmica

Métodos de análise no domínio tempo-frequência

Modelos paramétricos variáveis no tempo

- Modelos de autorregressão

Modelos não paramétricos

- Transformada de *Fourier* por janelas (STFT)
- Transformada de *Wavelet* (TW)
- Transformada de *Hilbert-Huang* (THH)
- Transformada de *Wigner-Ville*

Métodos não lineares

- Análise de flutuação depuradas de tendências (DTA)
- Função de correlação
- Expoente de *Hurst*
- Dimensão fractal
- Expoente de *Lyapunov*
- Entropia da amostra
- Entropia aproximada

Os parâmetros SDNN, SDNNi e SDANN são referentes a intervalos RR individuais e representam a atividade simpática e parassimpática; os indicadores rMSSD e pNN50 são

calculados através de intervalos RR adjacentes e traduzem a atividade parassimpática [32, 36].

A análise no domínio da frequência decompõe a VFC no componente HF, com variação de 0.15 a 0.4 Hz, traduz a atividade parassimpática e corresponde à modulação respiratória; componente LF, com variação entre 0.04 a 0.15 Hz, compreende a atividade simpática e parassimpática; componente VLF, com variação entre 0.003 e 0.04 Hz, refletem os ciclos de termorregulação; e, componente ULF, com variação inferior a 0.003 Hz, moduladas pelo ritmo circadiano e eixos neuroendócrinos. A relação LF/HF traduz o balanço do SNAS e SNAP – ver figura 10.

Em 1996 foi publicado o primeiro estudo numa UCI em que se concluiu que uma redução VFC estava relacionada com um aumento da mortalidade [37]. Desde então todos os trabalhos desenvolvidos nas UCI centram-se na avaliação da VFC, variando esta de forma inversa com a gravidade clínica e com o prognóstico [38]. Ao contrário da associação convencional em que a “ordem” está associada à saúde e a “desordem” à doença, a presença VFC reflete um estado de saúde com a consequente capacidade de adaptação à agressão.

Descriminam-se na tabela 3 as patologias em norma internadas nas UCI e nas quais foram realizados estudos sobre a VFC.

Tabela 3. Principais patologias frequentemente internadas nas Unidades de Cuidados Intensivos nas quais foram realizados estudos sobre a variabilidade da frequência cardíaca.

Patologia	Comentários
<i>Enfarte agudo do miocárdio (EAM)</i>	A diminuição da VFC está associada a um aumento de risco de morte (todas as causas, causas cardíacas e morte súbita) após EAM [39].
<i>Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)</i>	A diminuição da VFC é um fator de risco independente para todas as causas de morte nos doentes com ICC. SDNN é a variável melhor estudada, todavia o seu <i>cut-off</i> varia consoante os estudos (valor de referência mínimo <50, valor de referência máximo <100 ms) [40].
<i>Transplante cardíaco</i>	Existe um aumento gradual, ao longo dos anos, da VFC, sugerindo reinervação do nódulo sinusal [41].
<i>Cirurgia cardiovascular</i>	Está documentada uma redução da VFC nos doentes submetidos a cirurgia de revascularização coronária e cirurgia valvular, existindo uma recuperação gradual nos seis meses após a cirurgia. A análise da VFC neste grupo de doentes tem fornecido resultados contraditórios [42]. São fatores preditores independentes para o prolongamento do tempo de internamento nos doentes submetidos a cirurgia cardíaca a redução da VFC, o aumento da idade e a existência de diabetes insulino dependente [43]. Apesar de se manter a controvérsia sobre a reinervação cardíaca após transplante, existe documentação da recuperação parcial da VFC após o primeiro ano [44].

Patologia	Comentários
<i>Trauma</i>	<p>Uma redução da VFC nas primeiras 24 horas de admissão na Unidade de Cuidados Intensivos está relacionada com um aumento da mortalidade e morbilidade. O <i>score</i> de mortalidade pode ser calculado utilizando a seguinte fórmula: $49.8505 - 2.0202 \times \ln(VLF) + 1.5509 \times \ln(HF) + 0.0516 \times idade$. [45].</p> <p>A VFC pode ser utilizado como um parâmetro de triagem nos doentes civis ou militares com trauma [46].</p>
<i>Doentes neurocríticos</i>	<p>Estes doentes apresentam uma redução da LF e um aumento do rácio LF/HF que pode persistir até aos 14 meses pós trauma [47].</p> <p>Os doentes que evoluíram para morte cerebral apresentam ausência de LF e redução de HF [48].</p> <p>A disfunção autonómica nos doentes neurocirúrgicos (hematoma intracerebral, hematoma subdural e especialmente hemorragia subaracnoideia) contribui para a miocardiopatia observada nestes doentes [49].</p> <p>Nos doentes com lesão cerebral, especialmente com aumento da pressão intracraniana, existe imunossupressão mediada pelo sistema parassimpático [50].</p>
<i>Trauma medular</i>	<p>Os doentes tetraplégicos apresentam uma menor atividade simpática quando comparados com os doentes paraplégicos. Não se deteta diferença na atividade parassimpática. O nível de fadiga correlaciona-se de forma inversa com a atividade simpática [51].</p>
<i>Síndrome de Guillain-Barré</i>	<p>Na fase aguda da doença existe uma redução do componente HF e um aumento do rácio LF/HF (predomínio da atividade simpática), estas alterações tendem a normalizar um ano após a estabilização da doença [52].</p>
<i>Acidente vascular cerebral agudo</i>	<p>Desde a década de 90 está documentada que a redução da VFC é um marcador de mau prognóstico nos doentes com AVC [53, 54].</p> <p>Os parâmetros da análise da VFC (aumento do HF e diminuição LF e LF/HF quando obtidos durante o dia e diminuição da VLF e LF quando obtidos durante a noite) são marcadores precoce do desenvolvimento de infeção no período subagudo de doença (dia 4 de admissão \pm 1 dia) [55].</p>
<i>Sépsis, choque séptico e falência múltipla de órgãos</i>	<p>Desde o início da década de 90 que está bem documentada, neste grupo de doentes, a gravidade da disfunção autonómica correlaciona-se com a mortalidade e morbilidade [56].</p> <p>Existe uma correlação negativa entre LFn e o APACHE II ($r = -0.67$, $r^2 = 0.45$) e o SOFA ($r = -0.80$, $r^2 = 0.64$). Existe uma correlação negativa fraca entre LF/HF e o SOFA ($r = -0.54$, $r^2 = 0.29$). LFn < 0.5 ou LF/HF < 1.0 estão associados a maior morbilidade e mortalidade [57].</p> <p>A perda da VFC é uma manifestação precoce da sépsis. LF é inclusivamente um dos melhores preditores para a falência múltipla de órgãos nos doentes em sépsis [58].</p> <p>Existe correlação inversa entre a VFC e os parâmetros inflamatórios, nomeadamente com a proteína C-reativa [59].</p> <p>Um estudo de coorte prospetivo de 48 doentes com sépsis grave e choque séptico, demonstrou que alfa-2, uma avaliação standard da VFC estava associada a uma ressuscitação precoce bem-sucedida, levantando a hipótese desta monitorização não invasiva poder orientar a terapêutica com os fluidos e com as amins vasoativas [60].</p>

Patologia	Comentários
<i>Tétano</i>	Nos doentes com tétano existe uma diminuição da SDNN e diminuição da sensibilidade ao barorreflexo [61].
<i>Botulismo</i>	No botulismo existe uma diminuição da VFC, ausência de resposta simpática cutânea e redução significativa dos valores plasmáticos da noradrenalina. Estes parâmetros apresentam uma recuperação significativa aos seis meses [62].
<i>Hipotermia central induzida</i>	A VFC pode ser utilizada como fator preditor da mortalidade nos doentes com paragem cardíaca reanimados com sucesso. Os doentes vítimas de paragem cardiorrespiratória submetidos a hipotermia têm aumento da VFC quando comparados com os doentes não submetidos a hipotermia [63, 64].
<i>Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica</i>	Existe uma relação negativa entre a VFC e a deterioração das provas de função respiratória, bem como entre a capacidade de difusão e o intervalo RR durante a estimulação parassimpática [65].
<i>Desmame ventilatório</i>	Diversos estudos documentam a utilização da VFC como ferramenta de decisão para a extubação bem sucedida dos doentes [66, 67].
<i>Grande Queimado</i>	A diminuição da VFC (SDANN e ULF) na fase aguda é um forte fator preditor da mortalidade [68].
<i>Intoxicação por antidepressivos tricíclicos</i>	A análise da VFC pode sinalizar os doentes com risco aumentado para desenvolver arritmias, e desta forma exigirem uma monitorização mais prolongada [69].
<i>Intoxicação por organofosforados</i>	Na intoxicação aguda por organofosforados é clássica a crise colinérgica aguda, todavia às 6 semanas após a exposição não se detetam alterações autonómicas [70].

2.1.3.2. Variabilidade da pressão arterial

A variabilidade da pressão arterial (PA) apresenta igualmente oscilações de baixa frequência – em norma de 0.1 Hz, também designadas de ondas de *Mayer*, cuja génese se dicotomiza entre a teoria do *pacemaker* e a teoria do barorreflexo [71] e, oscilações de alta frequência, resultado da influência da respiração [72], ver figura 10.

Nos doentes tetraplégicos só existe o padrão de alta frequência, a ausência das ondas de *Mayer* é possivelmente justificada pela interrupção das vias espinhais que ligam os centros cardiovasculares supra-espinhais com os nervos simpáticos periféricos; sendo igualmente sugerido que as vias simpáticas cervicais estão na origem das ondas de *Mayer* [73].

As ondas de *Mayer* podem igualmente ser abolidas, ou atenuadas, pelo bloqueio agudo dos recetores α -adrenérgicos [74, 75].

Os dados obtidos nos doentes internados nas UCI centram-se no estudo do barorreflexo, onde uma baixa sensibilidade a este estímulo está em regra associada a um pior prognóstico, bem documentado nos doentes neurocríticos [76, 77].

Nos doentes com insuficiência cardíaca, quanto menor for a sensibilidade do barorreflexo, mais deprimido se encontra o efeito inotrópico dos inibidores das fosfodiesterases [78].

Não existe evidência sólida que a variabilidade da PA esteja associada a uma modificação da mortalidade dos doentes críticos [79].

2.1.3.3. Pupilometria e resposta pupilar à luz

O diâmetro da pupila é o resultado entre o balanço do músculo constritor da pupila, com inervação parassimpática, e o músculo dilatador da pupila com inervação simpática. Desta forma, na ausência de fármacos, sistémicos ou tópicos ou de lesões periféricas dos nervos, a avaliação da pupila permite inferir o estado funcional do SNA. A pupilometria é atualmente mais utilizada como uma ferramenta para ajuste analgésico nas UCI e durante a anestesia [80] e parece ser mais importante que a análise do componente parassimpático da VFC para a titulação anestésica [81].

A resposta pupilar à luz pode estar presente ou ausente, e no caso de estar presente é importante quantificar a velocidade de constrição, através, por exemplo da pupilometria com infravermelhos (valor de referência: 1.48 ± 0.33 mm/seg). Nas UCI foi estudada como ferramenta de prognóstico pós paragem cardíaca, sendo a sua deteção precoce um sinal de bom prognóstico [82]. Nos doentes com estado de mal não convulsivo, a deteção de *hippus* pupilar está associada a um aumento de mortalidade hospitalar [83]. Nos doentes com aumento da pressão intracraniana (PIC) existe uma diminuição da velocidade da constrição pupilar, podendo estas alterações preceder em 15.9 horas a PIC máxima, sendo observada a sua normalização com a redução da PIC [84].

2.1.4. Conclusão

A dificuldade da introdução da monitorização do SNA na prática diária das UCI deve-se, à limitação do seu uso como ferramenta de prognóstico, mas acima de tudo à dificuldade de se proceder à sua monitorização contínua e dinâmica e à dificuldade da interpretação e aplicabilidade dos seus resultados.

O sucesso da sua implementação está dependente de passar de uma ferramenta de prognóstico para um instrumento de monitorização em tempo real, de forma a ter utilidade na orientação terapêutica, como por exemplo na fluidoterapia através da análise da componente HF e da seleção das aminas vasoativas através da análise do rácio LF/HF.

Outra aplicabilidade clínica nos cuidados intensivos é o uso da VFC como instrumento de decisão de transferência de, e para, os cuidados intensivos e/ou intermédios, bem como para a enfermaria, em função do risco de prognóstico a ele associado.

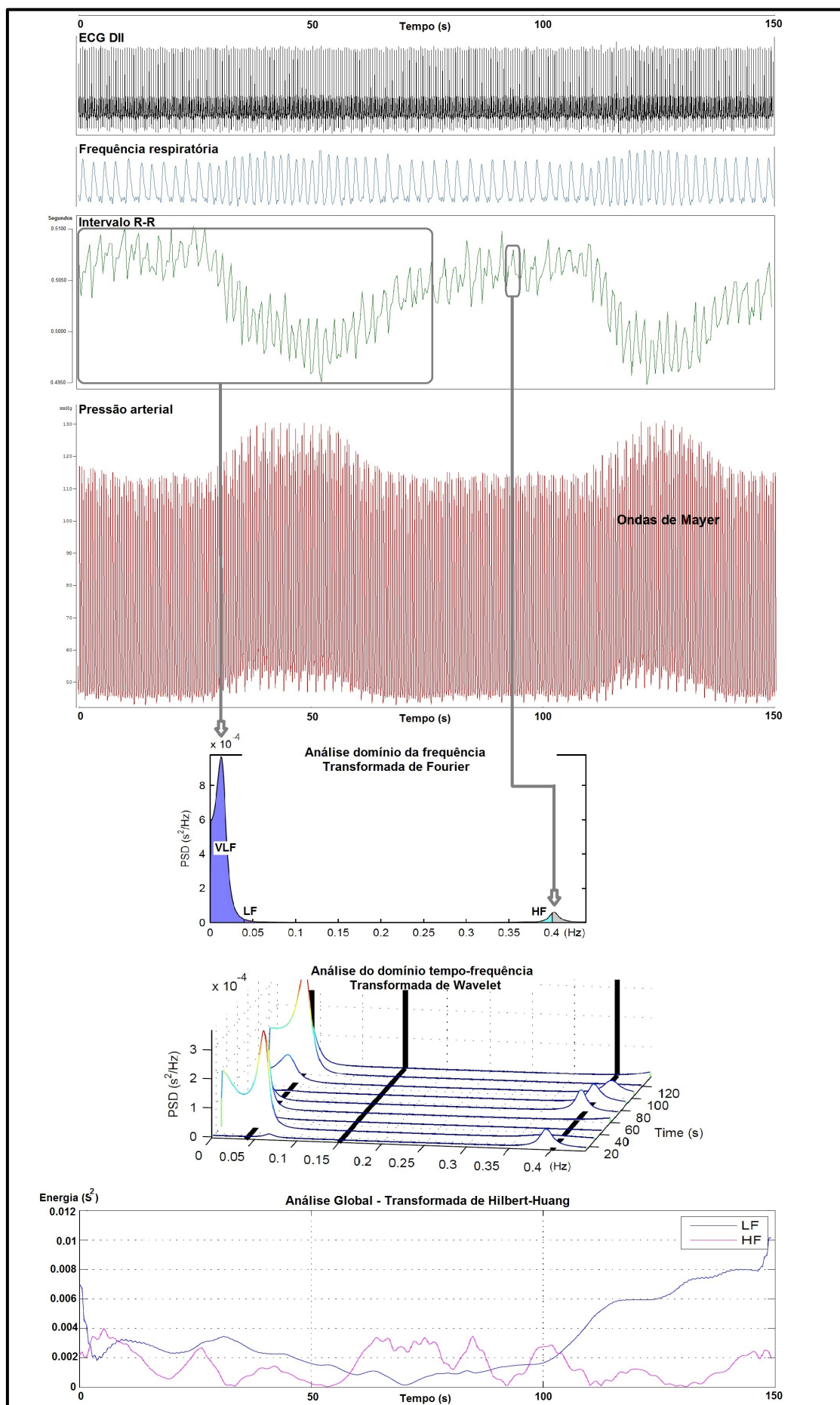


Figura 9. Registo de eletrocardiograma, frequência respiratória e pressão arterial invasiva de um doente em choque séptico, sedado e analgesiado com alfentanil a 15 mcg/kg/h, submetido a ventilação mecânica invasiva em volume controlado com volume corrente de 8 mL/Kg e com perfusão contínua de noradrenalina a 80 mcg/min. Dados colhidos e representados graficamente com o *Software Dataplore 2.2-3©*, transformada de *Fourier* e transformada de *Wavelet* processada pelo Software HRVAS 1.0.0 e transformada de *Hilbert-Huang* processada através de um algoritmo desenvolvido no *Software Matlab©* [85]. Registo de ECG na derivação DII e da FR. Construção do tacograma (intervalo R-R) onde se constata fundamentalmente dois tipos de padrões. O primeiro em relação com o ciclo respiratório, com uma periodicidade de cerca de 24 ciclos por minuto (0.4 Hz), que na análise do domínio da frequência pela transformada de *Fourier* se traduz num pico na banda HF. Um segundo padrão, mais lento, com uma periodicidade de 0.75 ciclos por minutos (0.0125 Hz), que na mesma análise se manifesta na banda VLF. Analisando o intervalo R-R e o gráfico da PA, constata-se que existe uma relação inversa entre ambas, o que corresponde a uma relação direta entre a FC e a PA, ou seja, o barorreflexo não está íntegro. Na análise no domínio tempo-frequência, com a transformada de *Wavelet* e por último com a transformada de *Hilbert-Huang* é possível observar ao longo dos 150 segundos como se comporta o balanço entre o sistema nervoso simpático/parassimpático.

2.2. Monitorização do Sistema Nervoso Autónomo em ambiente de Cuidados Intensivos como ferramenta de prognóstico. Revisão sistemática

ARTIGO DE REVISÃO

Luis Bento¹, Rui Fonseca-Pinto^{2,3}, Pedro Póvoa^{4,5}

1. Unidade de Urgência Médica, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE - Lisboa, Portugal.
2. Instituto Politécnico de Leiria - Leiria, Portugal.
3. Instituto de Telecomunicações, MSP - Leiria, Portugal.
4. Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital São Francisco Xavier - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental - Lisboa, Portugal.
5. NOVA Medical School, CEDOC, Universidade Nova de Lisboa - Lisboa, Portugal

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 15 de abril de 2016

Aceito em 18 de abril de 2017

Autor correspondente:

Luis Bento
Centro Hospitalar de Lisboa Central
Rua José António Serrano
Lisboa 1150-199
Portugal

Editor responsável: Jorge Ibráim Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20170072

Monitorização do sistema nervoso autónomo em ambiente de cuidados intensivos como ferramenta de prognóstico. Revisão sistemática

Autonomic nervous system monitoring in intensive care as a prognostic tool. Systematic review

RESUMO

Objetivo: Apresentar uma revisão sistemática do uso da monitorização do sistema nervoso autónomo como ferramenta de prognóstico, verificando a variabilidade da frequência cardíaca nas unidades de cuidados intensivos.

Métodos: Revisão de literatura publicada até julho de 2016 na PubMed/MEDLINE de estudos realizados em unidades de cuidados intensivos, sobre a monitorização do sistema nervoso autónomo, por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca, como ferramenta de prognóstico - estudo da mortalidade. Foram utilizados os seguintes termos em inglês no campo de pesquisa: ("autonomic nervous system" OR "heart rate variability") AND ("intensive care" OR "critical care" OR "emergency care" OR "ICU") AND ("prognosis" OR "prognoses" OR "mortality").

Resultados: A probabilidade de morte nos doentes aumentou com a diminuição da variabilidade da frequência

cardíaca, estudada por meio da variância da frequência cardíaca, desacoplamento cardíaco, volatilidade da frequência cardíaca, *integer heart rate variability*, desvio padrão de todos os intervalos RR normais, raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes, poder total, componente de baixa frequência, componente de muito baixa frequência, razão entre o componente de baixa frequência e o componente de alta frequência, razão entre expoentes fractais de curto e longo prazo, entropia de Shannon, entropia multiescalar e entropia aproximada.

Conclusão: Nos doentes internados em unidades de cuidados intensivos, independentemente da patologia que motivou o internamento, a variabilidade da frequência cardíaca varia de forma inversa com a gravidade clínica e com o prognóstico.

Descritores: Sistema nervoso autónomo; Variabilidade da frequência cardíaca; Cuidados intensivos; Prognóstico

INTRODUÇÃO

Desde a década de 1970, com a introdução do cateter de Swan-Ganz,⁽¹⁾ tem-se assistido a um progresso significativo na capacidade da monitorização hemodinâmica invasiva e não invasiva nas unidades de cuidados intensivos (UCI), bem como a uma melhoria da perceção dos fenómenos fisiopatológicos responsáveis pela instabilidade hemodinâmica dos doentes críticos.

Apesar destes progressos assinaláveis, não existe unanimidade sobre quais os objetivos terapêuticos a alcançar nos doentes com instabilidade hemodinâmica internados nas UCI,⁽²⁾ mantendo-nos de momento com uma atitude terapêutica individual e orientada, não por um dado de monitorização hemodinâmica,

mas pela integração das diferentes variáveis que podemos obter dos múltiplos métodos de monitorização.

Tal fato resulta de uma sobrevalorização da nossa visão do sistema cardiovascular pelos princípios da física, ao invés de um olhar sobre a capacidade e a adequação da resposta em tempo real do doente crítico às modificações fisiopatológicas induzidas pela doença e impostas por nossas atitudes terapêuticas, quer farmacológicas ou não. Mais importante que a “normalização” de um determinado parâmetro, é sua adequação temporal.

Em publicações recentes⁽³⁻⁵⁾ são descritos diversos métodos de monitorização hemodinâmica, desde os mais invasivos, como o próprio cateter de Swan-Ganz, até os menos invasivos, métodos de bioimpedância e bioreatância. Porém, apesar do sistema nervoso autônomo (SNA) ser o corresponsável pela homeostasia do sistema cardiocirculatório, por meio do balanço entre a atividade do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático, não é aqui apresentada qualquer referência à monitorização da sua atividade e/ou de seu balanço nos doentes internados nas UCI.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) traduz as oscilações da duração dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR) (Figura 1) e está relacionada com as influências do sistema nervoso autônomo sobre o nódulo sinusal, traduzindo a capacidade do coração responder os múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, como, por exemplo, a respiração, o exercício físico, as alterações hemodinâmicas e metabólicas, o ortostatismo, bem como a resposta ao estresse induzido pelas doenças. Ainda, o estudo da VFC do sistema nervoso autônomo só é possível na presença de ritmo sinusal.

Este trabalho teve como objetivo apresentar uma revisão sistemática dos estudos que envolvam monitorização do sistema nervoso autônomo dos doentes adultos internados em unidades de cuidados intensivos, por meio da análise da associação dos múltiplos índices da avaliação da

variabilidade da frequência cardíaca com o desfecho do internamento. Foram englobados os estudos randomizados controlados ou de *coorte*, prospectivos e retrospectivos.

MÉTODOS

Nesta revisão sistemática, foi utilizada a lista de verificação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽⁶⁾ como guia para atingir os padrões aceitos nas revisões sistemáticas.

Procedeu-se à revisão da literatura, dos estudos desenvolvidos em ambiente de cuidados intensivos, sobre a monitorização do sistema nervoso autônomo, por meio da pesquisa de todos os índices descritos referentes aos métodos para o estudo da VFC (Tabelas 1 e 2) como ferramenta de prognóstico, estudo da mortalidade, com data de publicação até julho de 2016, inclusive, utilizando, na base de dados PubMed/MEDLINE, os seguintes termos em inglês no campo de pesquisa: (“*autonomic nervous system*” OR “*heart rate variability*”) AND (“*intensive care*” OR “*critical care*” OR “*emergency care*” OR “*ICU*”) AND (“*prognosis*” OR “*prognoses*” OR “*mortality*”), tendo-se obtido uma seleção de 421 artigos.

Após aplicação dos filtros para limitar a pesquisa à espécie humana e à idade superior a 19 anos, sem restrição de língua, foram excluídos 193 artigos.

Dos 228 estudos selecionados, passou-se à leitura do *abstract*, tendo sido excluídos 180 artigos: 11 referentes à monitorização de doentes em idade pediátrica, 16 realizados fora do ambiente de cuidados intensivos, 119 não se referiam à monitorização do sistema nervoso autônomo, 4 não estudaram a VFC, 28 não se centraram no prognóstico e 2 estudos de revisão.

Os 48 artigos selecionados foram agrupados e catalogados no EndNote®, tendo sido feita sua leitura integral. Após, foram excluídos 32 artigos: 21 por não se referirem a estudo de doentes internados em UCI (11 realizados no Serviço de Urgência, 5 no pré-hospitalar, 2 no Serviço de

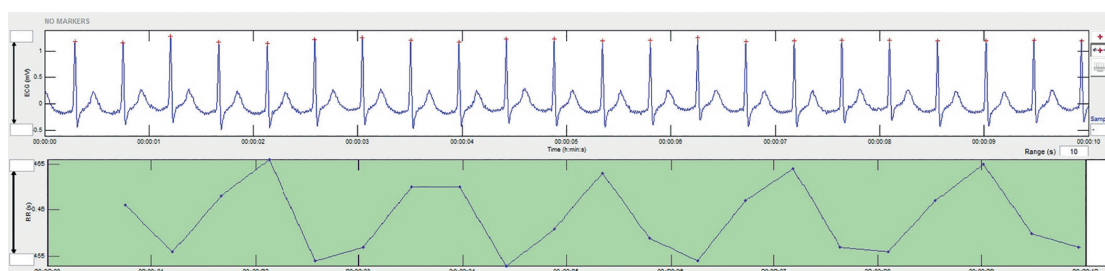


Figura 1 - Tocograma com duração de 10 segundos demonstrando a variabilidade da frequência cardíaca.

Tabela 1 - Métodos para o estudo da variabilidade da frequência cardíaca⁽⁷⁻⁹⁾

1. Métodos lineares - domínio do tempo
a. Índices estatísticos
i. SDNN - Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
ii. SDANN - Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
iii. SDNNi - Média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
iv. rMSSD - Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
v. SDD - Desvio padrão das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes
vi. NN50 - Número de pares de intervalos RR normais adjacentes que diferem em mais de 50 milissegundos
vii. pNN50 - Porcentagem de intervalos RR normais que diferem em mais de 50 milissegundos do seu adjacente
b. Índices geométricos
i. Índice triangular
ii. TINN - Interpolação triangular de histograma de intervalos RR normais
iii. Índice diferencial
iv. Índice logarítmico
2. Métodos lineares - domínio da frequência
a. Análise de curta duração (5 minutos)
i. Poder total
ii. VLF - Muito baixa frequência
iii. LF - Baixa frequência
iv. LFn - Baixa frequência em unidades normalizadas
v. HF - Alta frequência
vi. HF _n - Alta frequência em unidades normalizadas
vii. LF/HF - Razão baixa frequência/alta frequência
b. Análise de longa duração (24 horas)
i. Poder total
ii. ULF - Ultrabaixa frequência
iii. VLF - Muito baixa frequência
iv. LF - Baixa frequência
v. HF - Alta frequência
vi. α - Inclinação da interpolação linear do espectro em uma escala logarítmica
3. Métodos de análise no domínio tempo-frequência
a. Modelos paramétricos variáveis no tempo
i. Modelos de autorregressão
b. Métodos não paramétricos
i. Transformada de <i>Fourier</i> por janelas (STFT)
ii. Transformada de <i>Wavelet</i> (WT)
iii. Transformada de <i>Hilbert-Huang</i>
iv. Transformada de <i>Wigner-Ville</i>
4. Métodos não lineares
a. Análise de flutuação depuradas de tendências (DTA <i>total</i> , α_1 , α_2 e α_1/α_2)
b. Função de correlação
c. Expoente de <i>Hurst</i>
d. Dimensão fractal
e. Expoente de <i>Lyapunov</i>
f. Entropia da amostra
g. Entropia multiescalar
h. Entropia aproximada (ApEn)
i. Entropia de Shannon

Tabela 2 - Definição dos índices para o estudo da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo⁽⁷⁾

Índice	Unidade	Definição
SDNN	ms	Standard deviation of all normal NN intervals Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SDNNi	ms	Standard deviation of NN intervals for 5 minutes Média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
SDANN	ms	Standard deviation of the average NN interval Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
rMSSD	ms	Root mean square of the successive NN interval difference Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
pNN50	%	Normal-to-normal NN intervals whose difference exceeds 50 milliseconds Intervalos RR normais que diferem em mais de 50 milissegundos de seu adjacente

Cirurgia Cardiotorácica, 2 no Serviço de Cardiologia e 1 estudo durante período anestésico) e 11 por não apresentarem dados de mortalidade.

Dos 16 artigos selecionados, foi igualmente revista sua bibliografia e, sempre que existia referência a um novo estudo, este era avaliado; no final do processo de revisão, foram selecionados 18 artigos (Figura 2).

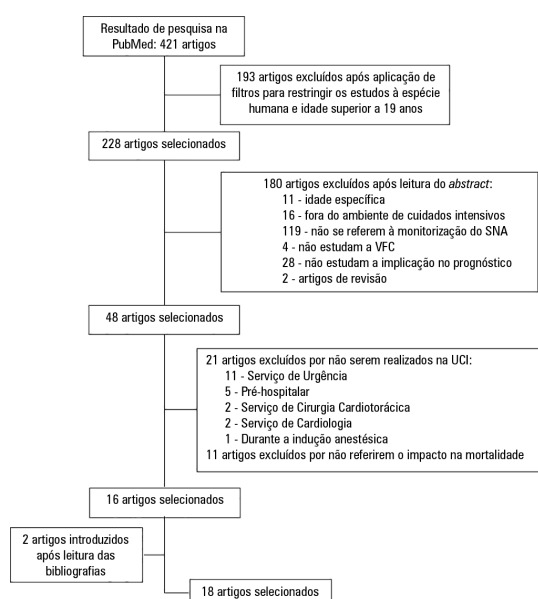


Figura 2 - Protocolo de seleção dos artigos.⁽⁸⁾ VFC - variabilidade da frequência cardíaca; UCI - unidade de cuidados intensivos.

A qualidade da evidência de cada estudo selecionado foi avaliada pela ferramenta *Methodological Index for Non-Randomized Studies* (MINORS).⁽¹⁰⁾

A revisão dos artigos (extração dos dados, bem como a qualidade da evidência) foi realizada por um autor, sendo posteriormente a informação verificada de forma independente por outros dois.

Na tabela 3 são apresentadas as características dos estudos selecionados.

RESULTADOS

Os 18 estudos selecionados apresentam-se na tabela 3. São discriminados o tipo de estudo, a população estudada, o número de doentes incluídos, as variáveis da VFC estudadas na monitorização do sistema nervoso autônomo, as conclusões mais relevantes e a qualidade da evidência.

Todos os estudos avaliados são de coorte, prospectivos ou retrospectivos. A dimensão da amostra é muito heterogênea, variando entre 18⁽¹¹⁾ e 2.178 doentes;⁽¹²⁾ sua dimensão não foi calculada previamente em nenhum deles. A patologia mais estudada foi o trauma, principalmente o de crânio, com total de nove estudos,⁽¹²⁻²⁰⁾ sendo igualmente estudados doentes com seps grave e choque séptico,⁽²¹⁾ com síndrome de disfunção multiorgânica,^(22,23) submetidos à hipotermia terapêutica pós-parada cardíaca,⁽¹¹⁾ com acidente vascular cerebral⁽²⁴⁾ e neurocirúrgicos,⁽²⁵⁾ e três estudos incidiram na população geral admitida na UCI, sem discriminar o motivo de admissão.⁽²⁶⁻²⁸⁾ As conclusões de todos os estudos foram obtidas pela comparação dos grupos em função do desfecho avaliado, concretamente a mortalidade.

Dos resultados apresentados, salienta-se o aumento da mortalidade associada a redução da VFC (entropia $0,65 \pm 0,24$ versus $0,84 \pm 0,26$; $p < 0,05$), redução do barorreflexo (função de transferência $0,43 \pm 0,29$ versus $1,11 \pm 0,74$, $p < 0,05$) e uma redução sustentada da razão entre o componente de baixa frequência e o componente de alta frequência (razão LF/HF $0,22 \pm 0,29$ versus $0,62 \pm 0,28$; $p < 0,01$);⁽¹⁶⁾ redução da VFC com *odds ratio* (OR) de $1,03^{(14)}$ e de $1,035 - 1,052$;⁽¹⁷⁾ perda da volatilidade da frequência cardíaca durante as primeiras 24 horas de internamento, traduzida por coeficiente de 0,05 no modelo de regressão logística (intervalo de confiança de 95% - IC95% $1,033 - 1,071$);⁽¹⁸⁾ *integer heart rate variability* (HRVi), com sensibilidade de 67% e especificidade de 91 - 100% para prever a mortalidade hospitalar⁽¹³⁾ ou OR de $1,04$;⁽¹⁵⁾ redução da VFC nos doentes admitidos na UCI pós-parada cardíaca e submetidos à hipotermia

Tabela 3 - Características dos estudos selecionados

Autor	Características	Desfechos avaliados	Resultados	MINORS (escore/total)
Pfeifer et al. ⁽¹¹⁾	Estudo coorte prospectivo Doentes admitidos na UCI pós-parada cardíaca, submetidos à hipotermia terapêutica N = 18	Mortalidade aos 28 dias	Existe redução mais acentuada da VFC imediatamente após a fase de reaquecimento nos doentes que faleceram, quando comparados com os sobreviventes (SDNN 10,9 <i>versus</i> 40,2, entropia de Shannon 2,2 <i>versus</i> 3,7)	15/24
Riordan et al. ⁽¹²⁾	Estudo de coorte retrospectivo Doentes politraumatizados admitidos na UCI N = 2.178	Risco de morte nos subgrupos baseados na localização e mecanismo do trauma e na probabilidade de sobrevida	A redução da MSE foi associada de forma significativa com o aumento da mortalidade, sendo um fator independente de probabilidade de sobrevida na análise multivariada com OR 0,87 - 0,94. Diferença da mediana da HR MSE entre os sobreviventes e não sobreviventes foi a maior (15,9 <i>versus</i> 5,9) quando o mecanismo primário do trauma foi penetrante	10/24
Kahraman et al. ⁽¹³⁾	Estudo de coorte prospectivo Doentes admitidos na UCI com traumatismo craniano com escala de coma de Glasgow < 9 e necessidade de monitorização de PIC N = 25	Capacidade para prever hipertensão intracraniana, hipoperfusão cerebral, mortalidade intra-hospitalar ou desfecho funcional	HRVi* pode prever a mortalidade intra-hospitalar com sensibilidade de 67% e especificidade de 91 - 100%	15/24
Mowery et al. ⁽¹⁴⁾	Estudo de coorte retrospectivo Doentes com trauma de crânio e monitorização de PIC N = 145	Hipertensão intracraniana e mortalidade	Existe relação entre o aumento da percentagem da PIC e do desacoplamento cardíaco com a mortalidade. Cada aumento percentual tem um aumento de risco de morte de 1,04 e 1,03 respetivamente	15/24
Norris et al. ⁽¹⁵⁾	Estudo de coorte retrospectivo Doentes com trauma internados na UCI N = 285	Mortalidade hospitalar	Existe uma redução da VFC (aumento do HRVi*) OR 1,04 ± 0,01 e da MSE OR 0,88 ± 0,03 nos doentes falecidos	12/24
Papaioannou et al. ⁽¹⁶⁾	Estudo de coorte prospectivo Traumatismo de crânio N = 20	Disfunção neurológica Mortalidade na UCI	Está associada a: aumento da mortalidade, redução da variabilidade da frequência cardíaca, redução da sensibilidade do barorreflexo e redução sustentada da razão LF/HF	17/24
Norris et al. ⁽¹⁷⁾	Estudo de coorte retrospectivo Doente com trauma internados na UCI N = 2088	Mortalidade	O desacoplamento cardíaco está associado ao aumento da mortalidade OR 1,035 - 1,052	13/24
Grogan et al. ⁽¹⁸⁾	Estudo de coorte retrospectivo Doentes com trauma admitidos na UCI N = 923	Mortalidade na UCI	Os doentes com perda da volatidade da frequência cardíaca durante as primeiras 24 horas de internamento apresentam probabilidade de morte mais elevada	10/24
Rapenne et al. ⁽¹⁹⁾	Estudo de coorte prospectivo Traumatismo de crânio grave N = 20	Morte cerebral Recuperação neurológica (escala de coma de Glasgow)	No primeiro dia pós-trauma, um aumento do tónus parassimpático (rMSSD e TP) pode estar associado à morte cerebral eminente	17/24
Winchell et al. ⁽²⁰⁾	Estudo de coorte retrospectivo Doentes com trauma de crânio grave N = 80	Primários: mortalidade hospitalar e probabilidade de alta para o domicílio Secundários: PPC e PIC	Uma VFC baixa está associada a um aumento da mortalidade. Os doentes com predomínio da atividade simpática, com uma razão HF/LF baixo, têm melhoria da sobrevida	16/24
Brown et al. ⁽²¹⁾	Estudo de coorte prospectivo Doentes admitidos na UCI com sepsis grave ou choque séptico N = 48	Desfecho primário: suspensão das aminas vasoativas nas primeiras 24 horas de admissão na UCI Desfecho secundário: mortalidade aos 28 dias	A razão entre expoentes fractais de curto e longo prazo está associada com a mortalidade aos 28 dias. Todos os doentes que faleceram tinham razão < 0,75	18/24
Schmidt et al. ⁽²²⁾	Estudo de coorte prospectivo Doentes com síndrome de disfunção multiorgânica N = 90	Análise de sobrevida aos 180 e 365 dias	InVLF [†] com ponto de corte de 3,9 é um forte preditor da mortalidade aos 28 dias e aos 2 meses nos doentes com síndrome de disfunção multiorgânica	18/24

Continua...

... continuação

Autor	Características	Desfechos avaliados	Resultados	MINORS (escore/total)
Schmidt et al. ⁽²³⁾	Estudo de coorte prospectivo Doentes com síndrome de disfunção multiorgânica N = 90	Mortalidade aos 28 dias	lnVLF [†] com ponto de corte de 3,9 é um forte preditor de mortalidade aos 28 dias	20/24
Gujjar et al. ⁽²⁴⁾	Estudo de coorte prospectivo Acidente vascular cerebral agudo N = 25	Mortalidade na UCI	LFn é um fator preditor independente para a sobrevivência, com um coeficiente de regressão de -6,73 e um OR de 0,002	19/24
Haji-Michael et al. ⁽²⁵⁾	Estudo de coorte prospectivo Doentes neurocirúrgicos com escala de coma de Glasgow < 13 N = 29	Desfecho aos 3 meses	Os doentes falecidos apresentam uma redução da VFC, do razão LF/HF e uma redução da sensibilidade do barorreflexo	18/24
Papaioannou et al. ⁽²⁶⁾	Estudo de coorte prospectivo População geral da UCI N = 53	Mortalidade na UCI	O valor da ApEn mínima correlaciona-se com a mortalidade (r = 0,41; p = 0,01)	16/24
Yien et al. ⁽²⁷⁾	Estudo de coorte prospectivo População geral admitida por causa não cardíaca N = 52	Mortalidade	Os doentes falecidos apresentavam redução do poder das bandas VLF e LF	16/24
Winchell et al. ⁽²⁸⁾	Estudo de coorte prospectivo População geral UCI N = 742	Mortalidade	O risco relativo de morte dos doentes com VFC baixa é de 7,4 e com um rácio HF/LF aumentado de 4,55	19/24

MINORS - *Methodological Index for Non-Randomized Studies*; UCI - unidade de cuidados intensivos; VFC - variabilidade da frequência cardíaca; MSE - entropia multiescalar (*multiscale entropy*); OR - odds ratio; HR - hazard ratio; HRV - *integer heart rate variability*; PIC - pressão intracraniana; LF/HF - razão entre o componente de baixa frequência e o componente de alta frequência; PPC - pressão de perfusão cerebral. * Cálculo do desvio padrão do sinal de eletrocardiograma coletado cada 1-4 segundos durante intervalo de 5 minutos; [†] logaritmo natural VLF.

terapêutica, com um desvio padrão de todos os intervalos RR normais de $10,9 \pm 4,1$ versus $40,2 \pm 19,5$; $p = 0,01$) e uma entropia de Shannon de $2,2 \pm 0,4$ versus $3,7 \pm 0,6$ ($p = 0,008$) referentes aos doentes falecidos versus sobreviventes no período de reaquecimento. Resultados concordantes foram observados no período pré-hipotermia.⁽¹¹⁾ Houve ainda aumento do tônus parassimpático, avaliado pela raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes ($34,07 \pm 6,54$ versus $15,51 \pm 3,90$; $p = 0,01$) em doentes com traumatismo de crânio grave;⁽¹⁹⁾ redução do poder da banda baixa frequência (baixa frequência em unidades normalizadas nos doentes com acidente vascular cerebral grave $18,90 \pm 1,36$ versus $49,66 \pm 2,10$; $p = 0,02$; na população geral $p < 0,05$ com a análise de Scheffé);^(24,27) redução do logaritmo natural da banda muito baixa frequência (lnVLF $\pm 3,9$ com OR 2,9; na população geral $p < 0,05$ com a análise de Scheffé);^(22,23,27,28) redução da razão entre expoentes fractais de curto e longo prazo. Todos os doentes admitidos na UCI em seps grave ou choque séptico que faleceram tinham razão inferior a 0,75 ($p = 0,04$).⁽²¹⁾ Ainda foram encontrados: redução da entropia multiescalar nos doentes com trauma ($8,9$ versus $16,6$; $p < 0,0001$; $7,5$ versus $11,2$, $p < 0,001$ nos doentes com probabilidade de sobrevida $< 0,25$; $7,7$ versus $12,8$, $p < 0,01$ naqueles com probabilidade de sobrevida entre $0,25$ e $0,50$; $9,4$ versus $15,0$, $p < 0,001$ nos doentes com

probabilidade de sobrevida entre $0,50$ e $0,75$; $9,9$ versus $16,1$, $p < 0,001$ entre aqueles com probabilidade de sobrevida $> 0,75$).^(12,15) Redução da entropia aproximada (ApEn médio $0,53 \pm 0,25$ versus $0,62 \pm 0,28$; $p = 0,04$; ApEn mínimo $0,24 \pm 0,23$ versus $0,48 \pm 0,23$, $p = 0,01$), com seu valor mínimo em um coeficiente de Pearson de 0,41 ($p = 0,01$) também foi um achado.⁽²⁶⁾

Assim, estes estudos mostraram que, nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos, independentemente da patologia que motivou o internamento, a VFC variou de forma inversa com a gravidade clínica e com o prognóstico.⁽²⁹⁾

DISCUSSÃO

O controle do sistema cardiovascular é assegurado pelo balanço da atividade do sistema nervoso autônomo simpático, que enerva todo o miocárdio, e o sistema nervoso autônomo parassimpático, que enerva o nóculo sinusal, o miocárdio auricular e o nóculo auriculoventricular.⁽³⁰⁾ A influência do sistema nervoso autônomo sobre o coração depende da informação que recebe dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores auriculares, receptores ventriculares, modificações do sistema respiratório, do sistema vasomotor, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema termorregulador.⁽³¹⁾ Todas estas influências

condicionam a VFC, tendo sido publicadas em 1996 as normas para sua medição, interpretação fisiológica e aplicabilidade.⁽⁷⁾

A análise da VFC pode ser realizada por meio de diferentes métodos, sendo os métodos lineares os mais utilizados na prática clínica.

A análise no domínio do tempo é feita por meio de vários índices e estuda a variação da duração dos intervalos R-R resultantes da despolarização do nódulo sinusal.

A análise no domínio da frequência decompõe a VFC na banda alta frequência, com variação de 0,15 a 0,4Hz, e corresponde à modulação respiratória, traduzindo a atividade parassimpática; banda baixa frequência, com variação entre 0,04 a 0,15Hz, e corresponde à atividade simpática e parassimpática; banda muito baixa frequência, com variação entre 0,003 e 0,04Hz, e que refletem os ciclos de termorregulação; e componentes de ultra baixa frequência, com variação inferior a 0,003Hz, modulada pelo ritmo circadiano e eixos neuroendócrinos.

A relação inversa entra a muito baixa frequência e o prognóstico foi pela primeira vez descrita na década de 1960,⁽³²⁾ quando se observou que a redução do intervalo R-R precedia o sofrimento fetal.

Em 1996 foi publicado o primeiro estudo numa UCI em que se concluiu que uma redução VFC estava relacionada com um aumento da mortalidade.⁽²⁸⁾ Desde então, todos os trabalhos desenvolvidos nas UCI centram-se, quase exclusivamente, na avaliação da VFC, variando esta de forma inversa com a gravidade clínica e com o prognóstico.⁽²⁹⁾

Outras condições clínicas em que a VFC tem valor preditivo na sobrevida dos doentes são, por exemplo, diabetes,⁽³³⁾ neoplasias,⁽³⁴⁾ insuficiência cardíaca,⁽³⁵⁾ enfarte agudo do miocárdio,⁽³⁶⁾ acidente vascular cerebral,⁽³⁷⁾ epilepsia,⁽³⁸⁾ doença de Parkinson⁽³⁹⁾ e insuficiência renal⁽⁴⁰⁾ entre outras.

Nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos, para além da utilização como ferramenta de prognóstico, a VFC foi igualmente descrita como ferramenta de triagem para doentes politraumatizados,⁽⁴¹⁾ ferramenta de monitorização individual de disfunção de órgão,⁽⁴²⁾ ferramenta não invasiva para a monitorização da dor,⁽⁴³⁾ fator preditor independente para o prolongamento do tempo de internamento nos doentes submetidos à cirurgia cardíaca,⁽⁴⁴⁾ tendo sido utilizada como ferramenta para a decisão de extubação bem-sucedida.^(45,46)

Dos estudos avaliados, identificamos algumas limitações. Por um lado, não existe uniformidade das variáveis estudadas para a avaliação da VFC, apesar de serem concordantes nas conclusões apresentadas; e, a qualidade da evidência é baixa, devido fundamentalmente a serem estudos de coorte.

CONCLUSÃO

A variabilidade da frequência cardíaca ocorre de forma inversa à gravidade clínica e ao prognóstico. A dificuldade da introdução da monitorização do sistema nervoso autónomo na prática diária das unidades de cuidados intensivos deve-se à limitação de seu uso como ferramenta de prognóstico e, sobretudo, à dificuldade de se proceder à sua monitorização contínua e dinâmica, e à dificuldade da interpretação e aplicabilidade de seus resultados.

O sucesso de sua implementação depende de passar de uma ferramenta de prognóstico para um instrumento de monitorização em tempo real, de maneira a ter utilidade na orientação terapêutica, como, por exemplo, guia da terapêutica com fluidos por meio da análise do componente alta frequência e da terapêutica com aminas vasoativas, com a análise da razão entre o componente de baixa frequência e o componente de alta frequência.

ABSTRACT

Objective: To present a systematic review of the use of autonomic nervous system monitoring as a prognostic tool in intensive care units by assessing heart rate variability.

Methods: Literature review of studies published until July 2016 listed in PubMed/Medline and conducted in intensive care units, on autonomic nervous system monitoring, via analysis of heart rate variability as a prognostic tool (mortality study). The following English terms were entered in the search field: ("autonomic nervous system" OR "heart rate variability") AND ("intensive care" OR "critical care" OR "emergency care" OR "ICU") AND ("prognosis" OR "prognoses" OR "mortality").

Results: There was an increased likelihood of death in patients who had a decrease in heart rate variability as analyzed via heart rate variance, cardiac uncoupling, heart rate volatility, integer heart rate variability, standard deviation of NN intervals, root mean square of successive differences, total power, low frequency, very low frequency, low frequency/high frequency ratio, ratio of short-term to long-term fractal exponents, Shannon entropy, multiscale entropy and approximate entropy.

Conclusion: In patients admitted to intensive care units, regardless of the pathology, heart rate variability varies inversely with clinical severity and prognosis.

Keywords: Autonomic nervous system; Heart rate variability; Intensive care; Prognosis

REFERÊNCIAS

- Swan HJ, Ganz W. Hemodynamic monitoring: a personal and historical perspective. *Can Med Assoc J*. 1979;121(7):868-71.
- Joosten A, Alexander B, Cannesson M. Defining goals of resuscitation in the critically ill patient. *Crit Care Clin*. 2015;31(1):113-32.
- Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring—a consensus of 16. *Crit Care*. 2011;15(4):229.
- Ramsingh D, Alexander B, Cannesson M. Clinical review: Does it matter which hemodynamic monitoring system is used? *Crit Care*. 2013;17(2):208.
- Kenaan M, Gajera M, Goonewardena SN. Hemodynamic assessment in the contemporary intensive care unit: a review of circulatory monitoring devices. *Crit Care Clin*. 2014;30(3):413-45.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
- Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput*. 2006;44(12):1031-51.
- Bailon R, Laguna P, Mainardi L, Sornmo L. Analysis of heart rate variability using time-varying frequency bands based on respiratory frequency. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007;2007:6675-8.
- Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003;73(9):712-6.
- Pfeifer R, Hopfe J, Ehrhardt C, Goernig M, Figulla HR, Voss A. Autonomic regulation during mild therapeutic hypothermia in cardiopulmonary resuscitated patients. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(9):797-805.
- Riordan WP Jr, Norris PR, Jenkins JM, Morris JA Jr. Early loss of heart rate complexity predicts mortality regardless of mechanism, anatomic location, or severity of injury in 2178 trauma patients. *J Surg Res*. 2009;156(2):283-9.
- Kahraman S, Sutton RP, Hu P, Stansbury L, Xiao Y, Stein DM, et al. Heart rate and pulse pressure variability are associated with intractable intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22(4):296-302.
- Mowery NT, Norris PR, Riordan W, Jenkins JM, Williams AE, Morris JA Jr. Cardiac uncoupling and heart rate variability are associated with intracranial hypertension and mortality: a study of 145 trauma patients with continuous monitoring. *J Trauma*. 2008;65(3):621-7.
- Norris PR, Stein PK, Morris JA Jr. Reduced heart rate multiscale entropy predicts death in critical illness: a study of physiologic complexity in 285 trauma patients. *J Crit Care*. 2008;23(3):399-405.
- Papaioannou V, Giannakou M, Maglaveras N, Sofianos E, Giala M. Investigation of heart rate and blood pressure variability, baroreflex sensitivity, and approximate entropy in acute brain injury patients. *J Crit Care*. 2008;23(3):380-6.
- Norris PR, Ozdas A, Cao H, Williams AE, Harrell FE, Jenkins JM, et al. Cardiac uncoupling and heart rate variability stratify ICU patients by mortality: a study of 2088 trauma patients. *Ann Surg*. 2006;243(6):804-12; discussion 812-4.
- Grogan EL, Morris JA Jr, Norris PR, France DJ, Ozdas A, Stiles RA, et al. Reduced heart rate volatility: an early predictor of death in trauma patients. *Ann Surg*. 2004;240(3):547-54; discussion 554-6.
- Rapenne T, Moreau D, Lenfant F, Vernet M, Boggio V, Cottin Y, et al. Could heart rate variability predict outcome in patients with severe head injury? A pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2001;13(3):260-8.
- Winchell RJ, Hoyt DB. Analysis of heart-rate variability: a noninvasive predictor of death and poor outcome in patients with severe head injury. *J Trauma*. 1997;43(6):927-33.
- Brown SM, Tate Q, Jones JP, Knox DB, Kuttler KG, Lanspa M, et al. Initial fractal exponent of heart rate variability is associated with success of early resuscitation in patients with severe sepsis or septic shock: a prospective cohort study. *J Crit Care*. 2013;28(6):959-63.
- Schmidt H, Hoyer D, Hennen R, Heinroth K, Rauchhaus M, Prondzinsky R, et al. Autonomic dysfunction predicts both 1- and 2-month mortality in middle-aged patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 2008;36(3):967-70.
- Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med*. 2005;33(9):1994-2002.
- Gujjar AR, Sathyaprabha TN, Nagaraja D, Thennarasu K, Pradhan N. Heart rate variability and outcome in acute severe stroke: role of power spectral analysis. *Neurocrit Care*. 2004;1(3):347-53.
- Haji-Michael PG, Vincent JL, Degaute JP, van de Borne P. Power spectral analysis of cardiovascular variability in critically ill neurosurgical patients. *Crit Care Med*. 2000;28(7):2578-83.
- Papaioannou VE, Maglaveras N, Houvarda I, Antoniadou E, Vretzakis G. Investigation of altered heart rate variability, nonlinear properties of heart rate signals, and organ dysfunction longitudinally over time in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2006;21(1):95-103; discussion 103-4.
- Yien HW, Hsueh SS, Lee LC, Kuo TB, Lee TY, Chan SH. Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals as a prognostic tool for the prediction of patient outcome in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1997;25(2):258-66.
- Winchell RJ, Hoyt DB. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function. *J Surg Res*. 1996;63(1):11-6.
- Gang Y, Malik M. Heart rate variability in critical care medicine. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(5):371-5.
- Brodde OE, Bruck H, Leineweber K, Seyfarth T. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol*. 2001;96(6):528-38.
- Berntson GG, Bigger JT Jr., Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997;34(6):623-48.
- Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol*. 1963;87:814-26.
- França da Silva AK, Penachini da Costa de Rezende Barbosa M, Marques Vanderlei F, Destro Christofaro DG, Marques Vanderlei LC. Application of heart rate variability in diagnosis and prognosis of individuals with diabetes mellitus: systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21(3):223-35.
- Zhou X, Ma Z, Zhang L, Zhou S, Wang J, Wang B, et al. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2016;89:20-5.
- Wu L, Jiang Z, Li C, Shu M. Prediction of heart rate variability on cardiac sudden death in heart failure patients: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2014;174(3):857-60.
- Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(2):153-9.
- Yperzeele L, van Hooff RJ, Nagels G, De Smedt A, De Keyser J, Brouns R. Heart rate variability and baroreceptor sensitivity in acute stroke: a systematic review. *Int J Stroke*. 2015;10(6):796-800.
- Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2012;53(2):272-82.
- Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1158-71.
- Zhang J, Wang N. Prognostic significance and therapeutic option of heart rate variability in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(1):19-25.

41. Ryan ML, Thorson CM, Otero CA, Vu T, Proctor KG. Clinical applications of heart rate variability in the triage and assessment of traumatically injured patients. *Anesthesiol Res Pract*. 2011;2011:416590.
42. Green GC, Bradley B, Bravi A, Seely AJ. Continuous multiorgan variability analysis to track severity of organ failure in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013;28(5):879.e1-11.
43. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth*. 2013;111(3):453-9.
44. Stein PK, Schmieg RE Jr., El-Fouly A, Domitrovich PP, Buchman TG. Association between heart rate variability recorded on postoperative day 1 and length of stay in abdominal aortic surgery patients. *Crit Care Med*. 2001;29(9):1738-43.
45. Arcentales A, Caminal P, Diaz I, Benito S, Giraldo BF. Classification of patients undergoing weaning from mechanical ventilation using the coherence between heart rate variability and respiratory flow signal. *Physiol Meas*. 2015;36(7):1439-52.
46. Huang CT, Tsai YJ, Lin JW, Ruan SY, Wu HD, Yu CJ. Application of heart-rate variability in patients undergoing weaning from mechanical ventilation. *Crit Care*. 2014;18(1):R21.

Capítulo 3 – Objetivos

A monitorização hemodinâmica, invasiva e não invasiva, dos doentes admitidos em ambiente de cuidados intensivos fornecem-nos hoje uma pletora de informação; todavia, uma vez que estamos perante uma condição de doença, o sucesso terapêutico está dependente da perceção dinâmica de qual a intervenção mais adequada para restabelecer de forma artificial o instável equilíbrio.

Numa condição de doença e de artificialidade a que os doentes estão sujeitos nas UCI, devemos ter perceção se a ausência de normalidade da resposta hemodinâmica é patológica, ou seja, ela é a, ou também a, responsável por lesão celular?

Em segundo plano, devemo-nos focar se o mecanismo de disoxia celular pode ser revertido, ou minorado, com a manipulação farmacológica da resposta hemodinâmica, ou a lesão depende exclusiva e intrinsecamente da célula?

Em terceiro lugar, se existir benefício na intervenção farmacológica para promover a readequação da resposta hemodinâmica, qual a intervenção mais adequada e, qual a melhor metodologia para a avaliar?

Por último, perante uma intervenção farmacológica, quais as margens de segurança a respeitar?

A presente Tese de Doutoramento, procurará dar um contributo modesto a estas questões, através do estudo do SNA, tendo como objetivos:

1. Avaliar o Sistema Nervoso Autónomo dos doentes internados nas UCI através da monitorização da variabilidade da frequência cardíaca e, comparar os métodos de análise do domínio da frequência e do domínio do tempo-frequência
2. Estudar a adequação da banda de alta frequência para os doentes submetidos a ventilação mecânica invasiva
3. Estudar a manobra da pausa inspiratória nos doentes submetidos a ventilação mecânica invasiva, como procedimento replicativo da manobra de Valsalva, para inferir a resposta individual do Sistema Nervoso Autónomo
4. Monitorizar o Sistema Nervoso Autónomo durante os eventos agudos, tendo como objetivo avaliar a existência de reserva funcional autonómica

Capítulo 4 – Resultados

4.1. Avaliação do Sistema Nervoso Autónomo pela monitorização da variabilidade da frequência cardíaca em ambiente de Cuidados Intensivos. Comparação de métodos

4.1.1. Resumo

Introdução

O estudo do SNA em ambiente de cuidados intensivos tem sido realizado, quase em exclusivo, através da análise da VFC com a FFT, sendo quase universal o uso exclusivo de métodos de análise no domínio do tempo e no domínio da frequência. Todavia, no doente crítico é essencial termos a noção temporal da reação do SNA aos fenómenos ou eventos provocatórios de curta duração, sendo para tal necessário proceder à análise da VFC no domínio tempo-frequência.

Objetivos

O objetivo deste estudo é comparar os resultados obtidos, pelos vários métodos utilizados na avaliação do SNA, através da análise da VFC, em ambiente de cuidados intensivos, nomeadamente:

1. Métodos de análise da VFC no domínio do tempo e métodos de análise da VFC no domínio da frequência
2. Métodos de análise da VFC no domínio do tempo e métodos de análise da VFC no domínio tempo-frequência
3. Correlação e concordância dos vários métodos na avaliação do balanço do SNA

Métodos

Estudo prospetivo realizado na UUM durante os anos 2013-2016. Durante este período procedeu-se à colheita do sinal biológico (ECG, PA e FR) dos doentes internados em quatro das 16 camas de Cuidados Intensivos da UUM. Fez-se a análise da VFC no domínio do tempo, domínio da frequência e no domínio tempo-frequência.

As variáveis foram comparadas utilizando-se o coeficiente de correlação de Spearman e a concordância no estudo do balanço do SNA pela metodologia de Bland-Altman.

Resultados

Foram obtidos registos em 82 doentes, tendo-se obtido 324 blocos de sinal de ECG com a duração de cinco minutos.

Foi identificada correlação forte ou muito forte entre SDNN, SDANN, TINN e SD2 com o poder absoluto; entre SDANN, RMSSD, SD1, α_1 e α_2 com o poder da banda HF; entre

SD2 e $\alpha 1$ com o poder da banda LF; e, entre SDNN, SD2, $\alpha 1$ e $\alpha 2$ com o poder da banda VLF.

A associação de variáveis não lineares, $\alpha 1$ e $\alpha 2$, é negativa com o poder da banda HF e positiva com o poder das bandas LF e VLF.

Todas as correlações acima identificadas foram válidas para os métodos no domínio da frequência e no domínio tempo-frequência.

Existe correlação entre os vários métodos e modelos disponíveis para estudar o balanço do SNA, mas não existe entre eles concordância.

Conclusões

A avaliação do SNA nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos, revela uma associação entre variáveis do domínio do tempo e o espectro das bandas HF, LF e VLF.

Face à evidência que as diferentes metodologias “olham” para o sinal biológico de diferente forma, é essencial, no futuro, estabelecer critérios de monitorização, contínua ou parcial, do SNA; definindo quais os métodos, ou modelos, e respetivos valores de referência a utilizar em função da situação clínica.

Palavras-chave

Sistema nervoso autónomo; variabilidade da frequência cardíaca; domínio da frequência; domínio tempo-frequência

4.1.2. Introdução

O estudo do SNA em ambiente de cuidados intensivos tem sido realizado, quase em exclusivo, através da análise da VFC com a FFT. A análise do sinal biológico através da FFT é feita à posteriori, e esta é uma das limitações para a sua implementação como monitorização do SNA em tempo real nas UCI; como corolário desta limitação, quase todos os estudos centram-se na associação da avaliação da VFC com o prognóstico dos doentes.

Uma segunda limitação, da utilização dos métodos de análise no domínio do tempo e no domínio da frequência, em ambiente de cuidados intensivos, está associada à incapacidade destes métodos discriminarem na escala temporal modificações da resposta do SNA, secundárias a intervenções pontuais. Para termos este poder discriminativo temporal, é necessário fazer uso de métodos de análise do sinal biológico no domínio tempo-frequência.

Numa publicação recente [86], em que se fez uma revisão sistemática dos estudos da VFC em cuidados intensivos, todas as publicações apresentadas utilizavam em exclusivo métodos de análise no domínio da frequência.

Existem igualmente publicados diversos estudos que correlacionam as variáveis no domínio do tempo com as bandas de frequência, nomeadamente fazendo a extrapolação do seu uso para quantificar a atividade parassimpática [36, 87-93]. Mais uma vez não existem publicações a fazer a associação das variáveis do domínio do tempo com as bandas de frequência determinadas pelos métodos de análise no domínio tempo-frequência.

O objetivo deste estudo é comparar os resultados obtidos, pelos vários métodos utilizados na avaliação do SNA através da análise da VFC, em ambiente de cuidados intensivos, nomeadamente:

1. Métodos de análise da VFC no domínio do tempo e métodos de análise da VFC no domínio da frequência
2. Métodos de análise da VFC no domínio do tempo e métodos de análise da VFC no domínio tempo-frequência
3. Correlação e concordância dos vários métodos na avaliação do balanço do SNA

4.1.3. Métodos

Estudo prospetivo realizado na UUM durante os anos 2013-2016. Durante este período procedeu-se à colheita do sinal biológico (ECG, PA e FR) dos doentes internados em quatro das 16 camas de Cuidados Intensivos da UUM. A UUM é uma UCI Polivalente com uma lotação de 16 camas de cuidados Intensivos e 8 camas de cuidados intermédios. As quatro camas selecionadas são as únicas que possuem monitores equipados com porta RS232, que permite a ligação do monitor a um terminal informático.

O internamento dos doentes dependia em exclusivo da existência de vagas na Unidade, não existindo qualquer critério de seleção para as referidas camas.

Durante este período foram selecionados os doentes adultos em ritmo sinusal com duração de internamento na UUM superior a 24 horas, durante o período de segunda a sexta-feira. Foram excluídos os doentes portadores de pacemaker e os doentes com extrassístolia supraventricular ou ventricular frequente.

Tendo em consideração que o interesse era comparar os resultados obtidos pelas diferentes metodologias, não foram excluídos doentes em função das patologias, nem pela terapêutica farmacológica ou não farmacológica instituída.

Na presença de mais do que um doente elegível, pelo facto de só existir um terminal portátil, só era adquirido o sinal biológico de um doente. Durante este período não foram observados reinternamentos nas quatro camas monitorizadas.

De todos os doentes elegíveis foi colhida a seguinte informação: idade, sexo, APACHE II, SAPS 3, motivo de admissão, comorbilidades, terapêutica efetuada durante o registo, parâmetros de ventilação mecânica durante o registo, parâmetros de monitorização hemodinâmica – se na presença de monitorização com cateter de PiCCO ou de Swan-Ganz durante o registo, mortalidade na UCI e mortalidade hospitalar.

De segunda a sexta-feira, após as 10 horas da manhã, era conectado um terminal portátil ao monitor dos doentes elegíveis e, através do *Software* Dataplore© versão 2.2 era colhido o sinal biológico (FC, PA, FR e caso pressente a PVC e PAP) durante o período de uma hora.

O *Software* Dataplore© realiza a análise de sinais e de séries temporais de diferentes origens. A particularidade deste *software* é a sua compatibilidade com os Monitores Philips© multiparâmetros da série CMS, permitindo importar o sinal biológico com uma frequência de aquisição de 500 Hz para o sinal de ECG e de 125 Hz para as outras variáveis biológicas, como por exemplo PA, PVC ou FR.

O sinal colhido era avaliado, sendo excluído todos os registos que possuíam artefactos externos do sinal ou que possuíam extrassístoles supraventriculares ou ventriculares. Dos registos obtidos eram selecionados os primeiros cinco minutos contínuos estáveis de sinal do ECG e exportados em formato .txt para análise através do *software* Kubios HRV© versão 2.2.

O *software* Kubios HRV© permite a análise da variabilidade da frequência cardíaca, tendo sido publicada originalmente em 2004 [94]. O Kubios HRV© 2.2 encontra-se disponível, e de forma gratuita, para os sistemas operativos Windows© e Linux© no sítio: <http://kubios.uef.fi>. Esta ferramenta permite a análise da VFC no domínio do tempo, no domínio da frequência e a análise não linear [95].

O resultado da análise efetuada pelo *software* Kubios HRV© era exportado em formato .mat para o *software* HRVAS© versão 1.0.0. Este *software* é uma ferramenta desenvolvida para a análise da VFC [96]. O *software* é do tipo *open source* e pode ser

descarregado no sítio: <http://sourceforge.net/projects/hrvas/files/>. O HRVAS© permite a análise no domínio do tempo, no domínio da frequência, a análise tempo-frequência, a análise Poincaré e a análise não linear da variabilidade da frequência cardíaca.

Os parâmetros avaliados, e registados, utilizando o HRVAS© encontram-se discriminados, e descritos, na tabela 4.

A análise da VFC pela transformada de Hilbert-Huang (THH) no domínio tempo-frequência, foi realizada com uso de uma aplicação gentilmente cedido pelo Prof. Doutor Rui Fonseca-Pinto, elaborada durante a realização da sua Tese de Doutoramento [97]. Através deste método obtiveram-se os seguintes dados: área LF, área HF, bem como o índice *empirical mode decomposition* (EMD), que representa o balanço entre o SNAS e SNAP.

A análise estatística dos dados obtidos, foi realizada com o *software* SPSS© versão 21.

Foi efetuada a análise exploratória e o estudo da normalidade da distribuição dos diversos parâmetros da análise da VFC. Todas as variáveis avaliadas pelo *software* HRVAS©, descritas na tabela 4, bem como as variáveis obtidas pela THH (área LF, área HF e EMD) não tinham uma distribuição normal, $p < 0.001$ no teste de Kolmogorov-Smirnov.

Face à ausência de distribuição normal dos parâmetros de análise da VFC, procedeu-se à transformação logarítmica, recíproca, raiz quadrada e cúbica dos dados. Todas as transformações efetuadas mantinham a não normalidade da distribuição dos dados. Perante esta evidência, foram utilizados testes não paramétricos para o tratamento estatístico dos mesmos.

A comparação entre métodos foi efetuada utilizando o coeficiente de correlação de Spearman. Um coeficiente positivo indica uma correlação positiva e, um coeficiente negativo indica uma correlação negativa entre os métodos. Um coeficiente de correlação entre 0.00 e 0.19 foi considerado como correlação muito fraca, entre 0.20 e 0.39 correlação fraca, entre 0.40 e 0.69 correlação moderada, entre 0.70 e 0.89 correlação forte e entre 0.90 e 1.00 como correlação muito forte entre os métodos.

Para estudar a concordância entre os diferentes métodos que avaliam o balanço do SNA, estudou-se a correlação entre as diferentes variáveis no domínio da frequência e no domínio tempo-frequência, através do coeficiente de correlação de Spearman. Dado que a correlação entre duas variáveis estuda a associação existente elas, e não avalia a sua concordância, efetuou-se a análise de concordância entre métodos de Bland-Altman.

De igual forma, as diferenças entre as médias das várias variáveis estudadas não possuíam uma distribuição normal, não sendo possível fazer a transformação logarítmica ou da raiz quadrada (dada a existência de valores negativos), fez-se a transformação quadrada, cúbica e recíproca, mantendo todavia ausência de distribuição normal; como alternativa procedeu-se à construção dos gráficos de dispersão de Bland-

Altman utilizando como referência para o viés a mediana e como limites de concordância os percentis 2,5% e 97,5%.

A colheita e armazenamento dos dados para a realização deste estudo foram aprovados pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Lisboa Central, pela Comissão de Ética da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas e pela Comissão Nacional de Proteção de Dados

Tabela 4. Designação e descrição dos parâmetros avaliados pelo software HRVAS e colhidos para análise.

Parâmetro	Unidade	Descrição
Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo		
RR máximo	[ms]	Intervalo RR máximo
RR mínimo	[ms]	Intervalo RR mínimo
RR médio	[ms]	Média dos intervalos RR
RR mediana	[ms]	Mediana dos intervalos RR
SDNN	[ms]	Desvio padrão dos intervalos RR
SDANN	[ms]	Desvio padrão da média de cada intervalo RR
NNx	[número]	Número dos intervalos RR sucessivos que diferem mais de x ms
pNNx	[%]	NNx dividido pelo número total de intervalos RR
RMSSD	[ms]	Raiz quadrada da média das diferenças ao quadrado dos intervalos RR
SDNNi	[ms]	Média do desvio padrão de cada intervalo RR
HR médio	[bpm]	Frequência cardíaca média
HR SD	[bpm]	Desvio padrão da frequência cardíaca
HRVTi	[ms]	Integral do histograma do intervalo RR dividido pelo peso do histograma
TINN	[ms]	Largura da linha de base do histograma do intervalo RR

Tabela 4 (cont.).

Parâmetro	Unidade	Descrição
Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência. Utilização da Transformada Rápida de Fourier utilizando o método de Welch		
FDW-aVLF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda VLF
FDW-aLF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda LF
FDW-aHF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda HF
FDW-aTotal	[ms ²]	Poder total do espectro
FDW-pVLF	[%]	Poder relativo para a banda VLF
FDW-pLF	[%]	Poder relativo para a banda LF
FDW-pHF	[%]	Poder relativo para a banda HF
FDW-nLF	[%]	Poder relativo para a banda LF em unidades normalizadas
FDW-nHF	[%]	Poder relativo para a banda HF em unidades normalizadas
FDW-LFHF	-	Rácio entre o poder das bandas LF e HF
FDW-peakVLF	[Hz]	Pico de frequência para a banda VLF
FDW-peakLF	[Hz]	Pico de frequência para a banda LF
FDW-peakHF	[Hz]	Pico de frequência para a banda HF
Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência. Utilização da Transformada Rápida de Fourier utilizando o modelo autorregressivo		
FDAR-aVLF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda VLF
FDAR-aLF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda LF
FDAR-aHF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda HF
FDAR-aTotal	[ms ²]	Poder total do espectro
FDAR-pVLF	[%]	Poder relativo para a banda VLF
FDAR-pLF	[%]	Poder relativo para a banda LF
FDAR-pHF	[%]	Poder relativo para a banda HF
FDAR-nLF	[%]	Poder relativo para a banda LF em unidades normalizadas
FDAR-nHF	[%]	Poder relativo para a banda HF em unidades normalizadas
FDAR-LFHF	-	Rácio entre o poder das bandas LF e HF
FDAR-peakVLF	[Hz]	Pico de frequência para a banda VLF
FDAR-peakLF	[Hz]	Pico de frequência para a banda LF
FDAR-peakHF	[Hz]	Pico de frequência para a banda HF
Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência. Utilização da Transformada Rápida de Fourier utilizando o método de Lomb-Scargle		
FDLS-aVLF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda VLF
FDLS-aLF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda LF
FDLS-aHF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda HF
FDLS-aTotal	[ms ²]	Poder total do espectro
FDLS-pVLF	[%]	Poder relativo para a banda VLF
FDLS-pLF	[%]	Poder relativo para a banda LF
FDLS-pHF	[%]	Poder relativo para a banda HF
FDLS-nLF	[%]	Poder relativo para a banda LF em unidades normalizadas
FDLS-nHF	[%]	Poder relativo para a banda HF em unidades normalizadas
FDLS-LFHF	-	Rácio entre o poder das bandas LF e HF
FDLS-peakVLF	[Hz]	Pico de frequência para a banda VLF
FDLS-peakLF	[Hz]	Pico de frequência para a banda LF
FDLS-peakHF	[Hz]	Pico de frequência para a banda HF
Poincaré		
SD1, SD2	[ms]	Desvio padrão do Poincaré plot
Análise não linear		
SampEn	-	Entropia da amostra
α_1, α_2	-	Flutuação a curto e longo prazo da análise de flutuação depurada de tendências

Tabela 4 (cont.).

Parâmetro	Unidade	Descrição
Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio tempo-frequência pelo método de Burg		
TFAR-aVLF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda VLF
TFAR-aLF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda LF
TFAR-aHF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda HF
TFAR-aTotal	[ms ²]	Poder total do espectro
TFAR-pVLF	[%]	Poder relativo para a banda VLF
TFAR-pLF	[%]	Poder relativo para a banda LF
TFAR-pHF	[%]	Poder relativo para a banda HF
TFAR-nLF	[%]	Poder relativo para a banda LF em unidades normalizadas
TFAR-nHF	[%]	Poder relativo para a banda HF em unidades normalizadas
TFAR-LFHF	-	Rácio entre o poder das bandas LF e HF
TFAR-peakVLF	[Hz]	Pico de frequência para a banda VLF
TFAR-peakLF	[Hz]	Pico de frequência para a banda LF
TFAR-peakHF	[Hz]	Pico de frequência para a banda HF
TFAR-rLFHF	-	Rácio dos rácio LFHF
Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio tempo-frequência pelo método de Lomb-Scargle		
TFL-aVLF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda VLF
TFL-aLF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda LF
TFL-aHF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda HF
TFL-aTotal	[ms ²]	Poder total do espectro
TFL-pVLF	[%]	Poder relativo para a banda VLF
TFL-pLF	[%]	Poder relativo para a banda LF
TFL-pHF	[%]	Poder relativo para a banda HF
TFL-nLF	[%]	Poder relativo para a banda LF em unidades normalizadas
TFL-nHF	[%]	Poder relativo para a banda HF em unidades normalizadas
TFL-LFHF	-	Rácio entre o poder das bandas LF e HF
TFL-peakVLF	[Hz]	Pico de frequência para a banda VLF
TFL-peakLF	[Hz]	Pico de frequência para a banda LF
TFL-peakHF	[Hz]	Pico de frequência para a banda HF
TFL-rLFHF	-	Rácio dos rácio LFHF
Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio tempo-frequência pela transformada de Wavelet		
TFW-aVLF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda VLF
TFW-aLF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda LF
TFW-aHF	[ms ²]	Poder absoluto para a banda HF
TFW-aTotal	[ms ²]	Poder total do espectro
TFW-pVLF	[%]	Poder relativo para a banda VLF
TFW-pLF	[%]	Poder relativo para a banda LF
TFW-pHF	[%]	Poder relativo para a banda HF
TFW-nLF	[%]	Poder relativo para a banda LF em unidades normalizadas
TFW-nHF	[%]	Poder relativo para a banda HF em unidades normalizadas
TFW-LFHF	-	Rácio entre o poder das bandas LF e HF
TFW-peakVLF	[Hz]	Pico de frequência para a banda VLF
TFW-peakLF	[Hz]	Pico de frequência para a banda LF
TFW-peakHF	[Hz]	Pico de frequência para a banda HF
TFW-rLFHF	-	Rácio dos rácio LFHF

4.1.4. Resultados

Foram obtidos registos em 82 doentes, tendo-se obtido 324 blocos de sinal de ECG com a duração de cinco minutos.

A caracterização dos doentes encontra-se na tabela 5.

Tabela 5. Caracterização da população estudada na comparação de métodos na análise da variabilidade da frequência cardíaca.

Característica	
<i>Sexo (masculino, %)</i>	48 (59%)
<i>Idade</i>	59.3±18.2 anos
<i>APACHE II</i>	20.39
<i>SAPS 3</i>	67.77
<i>Comorbilidades</i>	Número de doentes
<i>Hipertensão arterial</i>	37
<i>Cardiopatía isquémica</i>	15
<i>Insuficiência cardíaca</i>	17
<i>Diabetes mellitus</i>	31
<i>Insuficiência respiratória</i>	9
<i>Insuficiência renal</i>	4
<i>Insuficiência hepática</i>	3
<i>Neoplasia sólida</i>	2
<i>Neoplasia hematológica</i>	5
<i>SIDA</i>	3
<i>Doentes submetidos a Ventilação mecânica invasiva</i>	64%
<i>Doentes sob terapêutica com amins vasoativas</i>	32%
<i>Motivo de admissão:</i>	Número de doentes
<i>Insuficiência respiratória</i>	17
<i>Choque séptico/sépsis</i>	15
<i>Politraumatizado</i>	11
<i>Paragem cardiorrespiratória</i>	8
<i>Pós-operatório</i>	8
<i>Neurocrítico</i>	6
<i>Insuficiência renal aguda</i>	6
<i>Intoxicação</i>	4
<i>Outros</i>	7
<i>Mortalidade UCI</i>	21.55%
<i>Mortalidade hospitalar</i>	31.21%

4.1.4.1. Comparação dos métodos de análise da VFC no domínio do tempo e métodos de análise da VFC no domínio da frequência

Apesar da significância estatística, só foram tidas em consideração as variáveis que apresentavam coeficientes de correlação forte (coeficiente de Spearman 0.70 a 0.89), assinalados a amarelo e coeficientes de correlação muito forte (coeficiente de Spearman 0.90 a 1.00), assinalados a verde.

4.1.4.1.1. Poder total do espectro

Utilizou-se o coeficiente de Spearman para analisar a correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder total, tabela 6.

Tabela 6. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder total

	Análise da VFC no domínio da frequência pela FFT – Poder Total					
	Método de Welch		Modelo autorregressivo		Método de Lomb-Scargle	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	0.867	0.01	0.852	0.01	-0.136	0.05
SDANN	0.815	0.01	0.803	0.01	0.870	0.01
NNx	0.547	0.01	0.545	0.01	0.207	0.01
pNNx	0.547	0.01	0.546	0.01	0.208	0.01
RMSSD	0.381	0.01	0.379	0.01	0.111	0.05
SDNNi	0.510	0.01	0.502	0.01	-0.205	0.01
HRVTi	0.261	0.01	0.265	0.01	-0.145	0.05
TINN	0.711	0.01	0.696	0.01	-0.039	NS
SD1	0.381	0.01	0.379	0.01	0.111	0.05
SD2	0.922	0.01	0.908	0.01	-0.154	0.01
SampEn	-0.163	0.01	-0.157	0.01	0.438	0.01
$\alpha 1$	0.488	0.01	0.478	0.01	0.094	NS
$\alpha 2$	0.294	0.01	0.286	0.01	-0.464	0.01

Do estudo da correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência, que estudam o poder total, destaca-se uma correlação positiva forte com SDNN, SDANN e TINN, e uma correlação positiva muito forte com SD2.

4.1.4.1.2. Banda de alta frequência – banda HF

Utilizou-se o coeficiente de Spearman para analisar a correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder absoluto da banda HF, tabela 7; que estudam o poder relativo da banda HF, tabela 8 e; que estudam o poder relativo da banda HF em unidades normalizadas, tabela 9.

Tabela 7. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder absoluto da banda HF

	Análise da VFC no domínio da frequência pela FFT – poder absoluto da banda HF					
	Método de Welch		Modelo autorregressivo		Método de Lomb-Scargle	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	0.595	0.01	0.585	0.01	-0.116	0.05
SDANN	0.755	0.01	0.743	0.01	0.096	NS
NNx	0.559	0.01	0.552	0.01	0.196	0.01
pNNx	0.560	0.01	0.553	0.01	0.197	0.01
RMSSD	0.838	0.01	0.830	0.01	0.519	0.01
SDNNi	0.164	0.01	0.156	0.01	-0.339	0.01
HRVTi	0.241	0.01	0.238	0.01	-0.005	NS
TINN	0.537	0.01	0.525	0.01	-0.079	NS
SD1	0.836	0.01	0.828	0.01	0.518	0.01
SD2	0.463	0.01	0.453	0.01	-0.306	0.01
SampEn	0.375	0.01	0.384	0.01	0.644	0.01
$\alpha 1$	-0.095	NS	-0.100	NS	-0.502	0.01
$\alpha 2$	-0.457	0.01	-0.466	0.01	-0.828	0.01

Tabela 8. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder relativo da banda HF

	Análise da VFC no domínio da frequência pela FFT – poder relativo da banda HF (%)					
	Método de Welch		Modelo autorregressivo		Método de Lomb-Scargle	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	-0.165	0.01	-0.161	0.01	-0.149	0.01
SDANN	0.054	NS	0.051	NS	0.073	NS
NNx	0.061	NS	0.050	NS	0.088	NS
NSpNNx	0.061	NS	0.051	NS	0.089	NS
RMSSD	0.544	0.01	0.527	0.01	0.559	0.01
SDNNi	-0.357	0.01	-0.352	0.01	-0.351	0.01
HRVTi	0.004	NS	0.001	NS	0.005	NS
TINN	-0.143	0.05	-0.144	0.01	-0.130	0.05
SD1	0.543	0.01	0.526	0.01	0.558	0.01
SD2	-0.390	0.01	-0.382	0.01	-0.375	0.01
SampEn	0.595	0.01	0.585	0.01	0.588	0.01
$\alpha 1$	-0.668	0.01	-0.653	0.01	-0.659	0.01
$\alpha 2$	-0.853	0.01	-0.839	0.01	-0.847	0.01

Tabela 9. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder relativo da banda HF em unidades normalizadas

	Análise da VFC no domínio da frequência pela FFT – poder relativo da banda HF (n.u.)					
	Método de Welch		Modelo autorregressivo		Método de Lomb-Scargle	
	r	p	r	p	r	p
<i>SDNN</i>	-0.123	0.05	-0.105	NS	-0.098	NS
<i>SDANN</i>	0.045	NS	0.057	NS	0.081	NS
<i>NNx</i>	-0.033	NS	-0.044	NS	0.014	NS
<i>pNNx</i>	-0.034	NS	-0.045	NS	0.015	NS
<i>RMSSD</i>	0.509	0.01	0.505	0.01	0.538	0.01
<i>SDNNi</i>	-0.254	0.01	-0.250	0.01	-0.256	0.01
<i>HRVTi</i>	0.139	NS	0.140	0.05	0.114	0.05
<i>TINN</i>	-0.046	NS	-0.038	NS	-0.030	NS
<i>SD1</i>	0.507	0.01	0.503	0.01	0.536	0.01
<i>SD2</i>	-0.332	0.01	-0.315	0.01	-0.312	0.01
<i>SampEn</i>	0.473	0.01	0.456	0.01	0.465	0.01
$\alpha 1$	-0.774	0.01	-0.774	0.01	-0.745	0.01
$\alpha 2$	-0.549	0.01	-0.541	0.01	-0.568	0.01

Do estudo da correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência, que estudam o poder da banda HF, salientamos a existência de uma: correlação positiva forte entre *SDANN*, *RMSSD*, *SD1* e o poder absoluto da banda HF; correlação negativa forte entre $\alpha 2$ e o poder absoluto e relativo da banda HF, e; uma correlação negativa forte entre $\alpha 1$ e o poder relativo da banda HF, em unidades normalizadas.

Não foi analisada a correlação entre as variáveis no domínio do tempo com o pico da frequência das diversas bandas, pois a sua utilidade, no presente estudo, só foi demonstrada para a identificação da frequência dos diversos fenómenos periódicos.

4.1.4.1.3. Banda de baixa frequência – banda LF

Utilizou-se o coeficiente de Spearman para analisar a correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder absoluto da banda LF, tabela 10; que estudam o poder relativo da banda LF, tabela 11 e; que estudam o poder relativo da banda LF em unidades normalizadas, tabela 12.

Tabela 10. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder absoluto da banda LF

	Análise da VFC no domínio da frequência pela FFT – poder absoluto da banda LF					
	<i>Método de Welch</i>		<i>Modelo autorregressivo</i>		<i>Método de Lomb-Scargle</i>	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	0.654	0.01	0.631	0.01	-0.140	0.05
SDANN	0.635	0.01	0.616	0.01	-0.050	NS
NNx	0.542	0.01	0.538	0.01	0.190	0.01
pNNx	0.542	0.01	0.539	0.01	0.191	0.01
RMSSD	0.240	0.01	0.238	0.01	0.023	NS
SDNNi	0.392	0.01	0.384	0.01	-0.181	0.01
HRVTi	0.120	0.05	0.118	0.05	-0.098	NS
TINN	0.548	0.01	0.528	0.01	-0.060	NS
SD1	0.241	0.01	0.238	0.01	0.024	NS
SD2	0.754	0.01	0.731	0.01	-0.104	NS
SampEn	-0.041	NS	-0.015	NS	0.427	0.01
$\alpha 1$	0.658	0.01	0.657	0.01	0.233	0.01
$\alpha 2$	0.142	0.05	0.126	0.05	-0.427	0.01

Tabela 11. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder relativo da banda LF

	Análise da VFC no domínio da frequência pela FFT – poder relativo da banda LF (%)					
	<i>Método de Welch</i>		<i>Modelo autorregressivo</i>		<i>Método de Lomb-Scargle</i>	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	-0.127	0.05	-0.165	0.01	-0.157	0.01
SDANN	-0.063	NS	-0.098	NS	-0.096	NS
NNx	0.171	0.001	0.149	0.01	0.151	0.01
NSpNNx	0.173	0.001	0.151	0.01	0.153	0.01
RMSSD	-0.064	NS	-0.067	NS	-0.060	NS
SDNNi	-0.132	0.05	-0.148	0.01	-0.139	0.05
HRVTi	-0.123	0.05	-0.119	0.05	-0.101	NS
TINN	-0.071	NS	-0.097	NS	-0.087	NS
SD1	-0.063	NS	-0.066	NS	-0.058	NS
SD2	-0.053	NS	-0.097	NS	-0.086	NS
SampEn	0.311	0.001	0.341	0.01	0.345	0.01
$\alpha 1$	0.355	0.001	0.309	0.01	0.306	0.01
$\alpha 2$	-0.334	0.001	-0.351	0.01	-0.350	0.01

Tabela 12. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder relativo da banda LF em unidades normalizadas

	Análise da VFC no domínio da frequência pela FFT – poder relativo da banda LF (n.u.)					
	Método de Welch		Modelo autorregressivo		Método de Lomb-Scargle	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	0.123	0.05	0.105	NS	0.098	NS
SDANN	-0.045	NS	-0.057	NS	-0.081	NS
NNx	0.033	NS	0.044	NS	-0.014	NS
pNNx	0.034	NS	0.045	NS	-0.015	NS
RMSSD	-0.509	0.01	-0.505	0.01	-0.538	0.01
SDNNi	0.254	0.01	0.250	0.01	0.256	0.01
HRVTi	-0.139	0.05	-0.140	0.05	-0.114	0.05
TINN	0.046	NS	0.038	NS	0.030	NS
SD1	-0.507	0.01	-0.503	0.01	-0.536	0.01
SD2	0.332	0.01	0.315	0.01	0.312	0.01
SampEn	-0.473	0.01	-0.456	0.01	-0.465	0.01
$\alpha 1$	0.774	0.01	0.774	0.01	0.745	0.01
$\alpha 2$	0.549	0.01	0.541	0.01	0.568	0.01

Do estudo da correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência, que estudam o poder da banda LF, existe uma correlação positiva forte entre SD2 e o poder absoluto da banda LF e uma correlação positiva forte entre $\alpha 1$ e o poder relativo da banda LF, em unidades normalizadas.

4.1.4.1.4. Banda de muito baixa frequência – banda VLF

Utilizou-se o coeficiente de Spearman para analisar a correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder absoluto da banda VLF, tabela 13 e; que estudam o poder relativo da banda VLF, tabela 14.

Tabela 13. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder absoluto da banda VLF

	Análise da VFC no domínio da frequência pela FFT – poder absoluto da banda VLF					
	<i>Método de Welch</i>		<i>Modelo autorregressivo</i>		<i>Método de Lomb-Scargle</i>	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	0.701	0.01	0.691	0.01	-0.192	0.01
SDANN	0.578	0.01	0.570	0.01	-0.249	0.01
NNx	0.348	0.01	0.352	0.01	-0.081	NS
pNNx	0.347	0.01	0.352	0.01	-0.083	NS
RMSSD	0.068	NS	0.072	NS	-0.488	0.01
SDNNi	0.557	0.01	0.550	0.01	0.077	NS
HRVTi	0.254	0.01	0.258	0.01	-0.151	0.01
TINN	0.616	0.01	0.607	0.01	-0.022	NS
SD1	0.068	NS	0.072	NS	-0.488	0.01
SD2	0.842	0.01	0.829	0.01	0.002	NS
SampEn	-0.307	0.01	-0.298	0.01	-0.092	NS
$\alpha 1$	0.600	0.01	0.586	0.01	0.565	0.01
$\alpha 2$	0.609	0.01	0.596	0.01	0.419	0.01

Tabela 14. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder relativo da banda VLF

	Análise da VFC no domínio da frequência pela FFT – poder relativo da banda VLF (%)					
	<i>Método de Welch</i>		<i>Modelo autorregressivo</i>		<i>Método de Lomb-Scargle</i>	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	0.135	0.05	0.139	0.05	0.133	0.05
SDANN	-0.081	NS	-0.072	NS	-0.084	NS
NNx	-0.114	0.05	-0.100	NS	-0.128	0.05
NSpNNx	-0.115	0.05	-0.101	NS	-0.129	0.05
RMSSD	-0.508	0.01	-0.492	0.01	-0.515	0.01
SDNNi	0.350	0.01	0.348	0.01	0.348	0.01
HRVTi	0.072	NS	0.069	NS	0.063	NS
TINN	0.163	0.01	0.169	0.01	0.158	0.01
SD1	-0.508	0.01	-0.492	0.01	-0.515	0.01
SD2	0.345	0.01	0.344	0.01	0.341	0.01
SampEn	-0.568	0.01	-0.555	0.01	-0.573	0.01
$\alpha 1$	0.516	0.01	0.513	0.01	0.516	0.01
$\alpha 2$	0.925	0.01	0.900	0.01	0.918	0.01

Do estudo da correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência, que estudam o poder da banda VLF, foi identificada uma correlação positiva forte entre SDNN e SD2 e o poder absoluto da banda VLF e, uma correlação positiva muito forte de $\alpha 2$ com o poder relativo da banda VLF.

4.1.4.2. Comparação dos métodos de análise da VFC no domínio do tempo e métodos de análise da VFC no domínio do tempo-frequência

4.1.4.2.1. Poder total do espectro

Estudou-se a correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que analisam o poder total, tabela 15, através do coeficiente de Spearman.

Tabela 15. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder total

	Análise da VFC no domínio do tempo-frequência – Poder Total					
	Modelo autorregressivo		Método de Lomb-Scargle		Transformada de Wavelet	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	0.829	0.01	0.784	0.01	0.874	0.01
SDANN	0.870	0.01	0.863	0.01	0.848	0.01
NNx	0.553	0.01	0.563	0.01	0.546	0.01
pNNx	0.553	0.01	0.563	0.01	0.547	0.01
RMSSD	0.529	0.01	0.604	0.01	0.428	0.01
SDNNi	0.410	0.01	0.350	0.01	0.498	0.01
HRVTi	0.183	0.01	0.153	0.01	0.259	0.01
TINN	0.659	0.01	0.627	0.01	0.725	0.01
SD1	0.529	0.01	0.604	0.01	0.429	0.01
SD2	0.824	0.01	0.748	0.01	0.917	0.01
SampEn	-0.026	NS	0.062	NS	-0.126	0.05
$\alpha 1$	0.418	0.01	0.342	0.01	0.478	0.01
$\alpha 2$	0.004	NS	-0.137	0.05	0.221	0.01

Do estudo da correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência, que estudam o poder total, foi identificada uma correlação positiva forte entre SDNN, SDANN e TINN com o poder absoluto e uma correlação positiva muito forte entre SD2 e o poder absoluto.

4.1.4.2.2. Banda de alta frequência – banda HF

Utilizou-se o coeficiente de Spearman para analisar a correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder absoluto da banda HF, tabela 16; que estudam o poder relativo da banda HF, tabela 17 e; que estudam o poder relativo da banda HF em unidades normalizadas, tabela 18.

Tabela 16. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder absoluto da banda HF

	Análise da VFC no domínio do tempo-frequência – poder absoluto da banda HF							
	Modelo autorregressivo		Método de Lomb-Scargle		Transformada de Wavelet		Transformada de Hilbert-Huang	
	r	p	r	p	r	p	r	p
SDNN	0.594	0.01	0.663	0.01	0.619	0.01	0.456	0.01
SDANN	0.754	0.01	0.815	0.01	0.773	0.01	0.635	0.01
NNx	0.561	0.01	0.571	0.01	0.575	0.01	0.510	0.01
pNNx	0.562	0.01	0.572	0.01	0.575	0.01	0.510	0.01
RMSSD	0.845	0.01	0.832	0.01	0.845	0.01	0.733	0.01
SDNNi	0.162	0.01	0.205	0.01	0.179	0.01	0.015	NS
HRVTi	0.242	0.01	0.226	0.01	0.245	0.01	0.318	0.01
TINN	0.537	0.01	0.577	0.01	0.553	0.01	0.542	0.01
SD1	0.843	0.01	0.830	0.01	0.852	0.01	0.730	0.01
SD2	0.461	0.01	0.535	0.01	0.486	0.01	0.318	0.01
SampEn	0.380	0.01	0.312	0.01	0.368	0.01	0.470	0.01
$\alpha 1$	-0.101	NS	-0.036	NS	-0.089	NS	-0.112	0.05
$\alpha 2$	-0.462	0.01	-0.414	0.01	-0.452	0.01	-0.424	0.01

Tabela 17. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder relativo da banda HF

	Análise da VFC no domínio do tempo-frequência – poder relativo da banda HF (%)					
	Modelo autorregressivo		Método de Lomb-Scargle		Transformada de Wavelet	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	-0.120	0.05	-0.090	NS	-0.146	0.01
SDANN	0.069	NS	0.089	NS	0.066	NS
NNx	0.044	NS	0.050	NS	0.079	NS
NSpNNx	0.044	NS	0.051	NS	0.080	NS
RMSSD	0.580	0.01	0.586	0.01	0.579	0.01
SDNNi	-0.292	0.01	-0.260	0.01	-0.343	0.01
HRVTi	0.083	NS	0.125	0.05	0.016	NS
TINN	-0.083	NS	-0.037	NS	-0.132	0.05
SD1	0.578	0.01	0.584	0.01	0.577	0.01
SD2	-0.348	0.01	-0.315	0.01	-0.378	0.01
SampEn	0.538	0.01	0.499	0.01	0.579	0.01
$\alpha 1$	-0.778	0.01	-0.800	0.01	-0.715	0.01
$\alpha 2$	-0.725	0.01	-0.645	0.01	-0.834	0.01

Tabela 18. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder relativo da banda HF em unidades normalizadas

	Análise da VFC no domínio do tempo-frequência – poder relativo da banda HF (n.u.)					
	<i>Modelo autorregressivo</i>		<i>Método de Lomb-Scargle</i>		<i>Transformada de Wavelet</i>	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	-0.139	0.05	-0.107	NS	-0.147	0.01
SDANN	0.041	NS	0.067	NS	0.038	NS
NNx	-0.003	NS	0.017	NS	-0.006	NS
pNNx	-0.003	NS	0.017	NS	-0.006	NS
RMSSD	0.540	0.01	0.554	0.01	0.524	0.01
SDNNi	-0.284	0.01	-0.259	0.01	-0.294	0.01
HRVTi	0.115	0.05	0.138	0.05	0.113	0.05
TINN	-0.073	NS	-0.038	NS	-0.067	NS
SD1	0.538	0.01	0.552	0.01	0.522	0.01
SD2	-0.357	0.01	-0.325	0.01	-0.363	0.01
SampEn	0.518	0.01	0.488	0.01	0.505	0.01
$\alpha 1$	-0.790	0.01	-0.800	0.01	-0.783	0.01
$\alpha 2$	-0.640	0.01	-0.595	0.01	-0.595	0.01

Da análise da correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio tempo-frequência, que estudam o poder da banda HF, apurou-se: uma correlação positiva forte entre SDANN, RMSSD e SD1 com o poder relativo da banda HF e, uma correlação negativa forte de $\alpha 1$ e $\alpha 2$ com o poder relativo da banda HF.

4.1.4.2.3. Banda de baixa frequência – banda LF

Analisando o coeficiente de Spearman, estudou-se a correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder absoluto da banda LF, tabela 19; que estudam o poder relativo da banda LF, tabela 20 e; que estudam o poder relativo da banda LF em unidades normalizadas, tabela 21.

Tabela 19. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder absoluto da banda LF

	Análise da VFC no domínio do tempo-frequência – poder absoluto da banda LF							
	Modelo autorregressivo		Método de Lomb-Scargle		Transformada de Wavelet		Transformada de Hilbert-Huang	
	r	p	r	p	r	p	r	p
SDNN	0.693	0.01	0.687	0.01	0.704	0.01	0.665	0.01
SDANN	0.665	0.01	0.666	0.01	0.663	0.01	0.774	0.01
NNx	0.535	0.01	0.534	0.01	0.545	0.01	0.535	0.01
pNNx	0.536	0.01	0.534	0.01	0.546	0.01	0.535	0.01
RMSSD	0,239	0.01	0.254	0.01	0.270	0.01	0.568	0.01
SDNNi	0.420	0.01	0.410	0.01	0.442	0.01	0.248	0.01
HRVTi	0.149	0.01	0.139	0.05	0.154	0.01	0.144	0.01
TINN	0.586	0.01	0.572	0.01	0.590	0.01	0.564	0.01
SD1	0.239	0.01	0.254	0.01	0.271	0.01	0.568	0.01
SD2	0.794	0.01	0.783	0.01	0.803	0.01	0.617	0.01
SampEn	-0.076	NS	-0.053	NS	-0.061	NS	0.193	0.01
$\alpha 1$	0.661	0.01	0.658	0.01	0.634	0.01	0.334	0.01
$\alpha 2$	0.202	0.01	0.166	0.01	0.164	0.01	-0,240	0.01

Tabela 20. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder relativo da banda LF

	Análise da VFC no domínio do tempo-frequência – poder relativo da banda LF (%)					
	Modelo autorregressivo		Método de Lomb-Scargle		Transformada de Wavelet	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	0.078	NS	0.087	NS	-0.020	NS
SDANN	-0.047	NS	-0.082	NS	-0.030	NS
NNx	0.152	0.01	0.033	NS	0.230	0.01
NSpNNx	0.153	0.01	0.033	NS	0.232	0.01
RMSSD	-0.366	0.01	-0.498	0.01	-0.072	NS
SDNNi	0.186	0.01	0.241	0.01	0.013	NS
HRVTi	-0.108	NS	-0.144	0.01	-0.051	NS
TINN	0.049	NS	0.010	NS	0.020	NS
SD1	-0.364	0.01	-0.496	0.01	-0.071	NS
SD2	0.270	0.01	0.297	0.01	0.091	NS
SampEn	-0.256	0.01	-0.428	0.01	0.220	0.01
$\alpha 1$	0.713	0.01	0.765	0.01	0.420	0.01
$\alpha 2$	0.318	0.01	0.493	0.01	-0.189	0.01

Tabela 21. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder relativo da banda LF em unidades normalizadas

	Análise da VFC no domínio do tempo-frequência – poder relativo da banda LF (n.u.)					
	<i>Modelo autorregressivo</i>		<i>Método de Lomb-Scargle</i>		<i>Transformada de Wavelet</i>	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	0.139	0.01	0.107	NS	0.147	0.01
SDANN	-0.041	NS	-0.067	NS	-0.038	NS
NNx	0.003	NS	-0.017	NS	0.006	NS
pNNx	0.003	NS	-0.017	NS	0.006	NS
RMSSD	-0.540	0.01	-0.554	0.01	-0.524	0.01
SDNNi	0.284	0.01	0.259	0.01	0.294	0.01
HRVTi	-0.115	0.05	-0.138	0.05	-0.113	0.05
TINN	0.073	NS	0.038	NS	0.067	NS
SD1	-0.538	0.01	-0.552	0.01	-0.522	0.01
SD2	0.357	0.01	0.325	0.01	0.363	0.01
SampEn	-0.518	0.01	-0.488	0.01	-0.505	0.01
$\alpha 1$	0.790	0.01	0.800	0.01	0.783	0.01
$\alpha 2$	0.640	0.01	0.595	0.01	0.595	0.01

Da avaliação da correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência, que estudam o poder da banda LF, apurou-se uma correlação positiva forte entre SDNN, SDANN e SD2 com o poder absoluto da banda LF e, uma correlação positiva forte entre $\alpha 1$ com o poder relativo da banda LF.

4.1.4.2.4. Banda de muito baixa frequência – banda VLF

Utilizou-se o coeficiente de Spearman para analisar a correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder absoluto da banda VLF, tabela 22 e; que estudam o poder relativo da banda VLF, tabela 23.

Tabela 22. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder absoluto da banda VLF

	Análise da VFC no domínio do tempo-frequência – poder absoluto da banda VLF					
	Modelo autorregressivo		Método de Lomb-Scargle		Transformada de Wavelet	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	0.703	0.01	0.673	0.01	0.701	0.01
SDANN	0.629	0.01	0.635	0.01	0.580	0.01
NNx	0.444	0.01	0.467	0.01	0.351	0.01
NSpNNx	0.444	0.01	0.467	0.01	0.351	0.01
RMSSD	0.117	0.05	0.148	0.01	0.056	NS
SDNNi	0.482	0.01	0.438	0.01	0.559	0.01
HRVTi	0.217	0.01	0.158	0.01	0.268	0.01
TINN	0.625	0.01	0.582	0.01	0.633	0.01
SD1	0.118	0.05	0.148	0.01	0.057	NS
SD2	0.834	0.01	0.788	0.01	0.848	0.01
SampEn	-0.194	0.01	-0.126	0.05	-0.296	0.01
$\alpha 1$	0.692	0.01	0.702	0.01	0.630	0.01
$\alpha 2$	0.431	0.01	0.316	0.01	0.607	0.01

Tabela 23. Correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência que estudam o poder relativo da banda VLF

	Análise da VFC no domínio do tempo-frequência – poder relativo da banda VLF (%)					
	Modelo autorregressivo		Método de Lomb-Scargle		Transformada de Wavelet	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	0.074	NS	0.023	0.05	0.091	NS
SDANN	-0.126	0.05	-0.157	0.01	-0.123	0.05
NNx	-0.129	0.05	-0.163	0.01	-0.149	0.01
pNNx	-0.130	0.05	-0.164	0.01	-0.150	0.01
RMSSD	-0.611	0.01	-0.647	0.01	-0.573	0.01
SDNNi	0.298	0.01	0.252	0.01	0.322	0.01
HRVTi	-0.012	NS	-0.070	NS	0.050	NS
TINN	0.101	NS	0.041	NS	0.141	0.05
SD1	-0.610	0.01	-0.646	0.01	-0.573	0.01
SD2	0.309	0.01	0.259	0.01	0.313	0.01
SampEn	-0.546	0.01	-0.503	0.01	-0.563	0.01
$\alpha 1$	0.663	0.01	0.721	0.01	0.554	0.01
$\alpha 2$	0.866	0.01	0.789	0.01	0.931	0.01

Do estudo da correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio tempo-frequência, identificou-se uma correlação positiva forte entre SDNN, SD2 e $\alpha 1$ com o poder absoluto da banda VLF e, uma correlação positiva muito forte de $\alpha 2$ com o poder relativo da banda VLF.

4.1.4.3. Correlação e concordância dos vários métodos na avaliação do balanço do SNA

Para avaliar a concordância entre os diferentes métodos que estudam o balanço do SNA, analisou-se a correlação entre as diferentes variáveis do domínio da frequência e do domínio tempo-frequência através do coeficiente de correlação de Spearman, tabela 24.

A correlação entre duas variáveis estuda a sua associação, mas não avalia a existência de concordância. Desta forma procedeu-se à análise de concordância entre os métodos de estudo do rácio do poder das bandas LF e HF pela metodologia de Bland-Altman.

As diferenças entre as médias das várias variáveis estudadas não apresentavam uma distribuição normal. Não sendo possível fazer a transformação logarítmica ou da raiz quadrada (dada a existência de valores negativos), fez-se a transformação quadrada, cúbica e inversa, mantendo, todavia, a não normalidade da distribuição; como alternativa procedeu-se à construção dos gráficos de dispersão de Bland-Altman utilizando como referência para o viés a mediana e como limites de concordância os percentis 2,5% e 97,5%.

Tabela 24. Correlação entre as variáveis do domínio da frequência e do domínio tempo-frequência que estudam o balanço do SNA através do rácio do poder da banda LF e da banda HF

Métodos/modelos		Domínio da frequência (DF)			Domínio tempo-frequência (DTF)		
		WM	ARM	LSM	ARM	LSM	TW
DF	Método de Welch (WM)						
	r	0.982					
	p	0.01					
	Método de Lomb-Scargle (LSM)						
DTF	r	0.977	0.958				
	p	0.01	0.01				
	Modelo autorregressivo (ARM)						
	r	0.981	0.962	0.969			
	p	0.01	0.01	0.01			
	Método de Lomb-Scargle (LSM)						
	r	0.982	0.965	0.976	0.991		
	p	0.01	0.01	0.01	0.01		
	Transformada de Wavelet (TW)						
	r	0.979	0.956	0.973	0.983	0.984	
	p	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
	Transformada de Hilbert-Huang (THH)						
	r	0.689	0.673	0.646	0.657	0.662	0.686
	p	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

Existe uma correlação positiva muito forte entre todas as variáveis do domínio da frequência e do domínio tempo-frequência que estudam o rácio entre o poder das bandas LF e HF, exceto o método do domínio tempo-frequência pela transformada de Hilbert-Huang que apresenta uma correlação positiva moderada com os restantes métodos, com significado estatístico ($p < 0.01$). Apresentam-se de seguida o estudo do coeficiente de determinação e o estudo do viés, pela metodologia de Bland-Altman, para avaliar a existência de concordância.

Domínio da frequência, método de Welch *versus* modelo autorregressivo

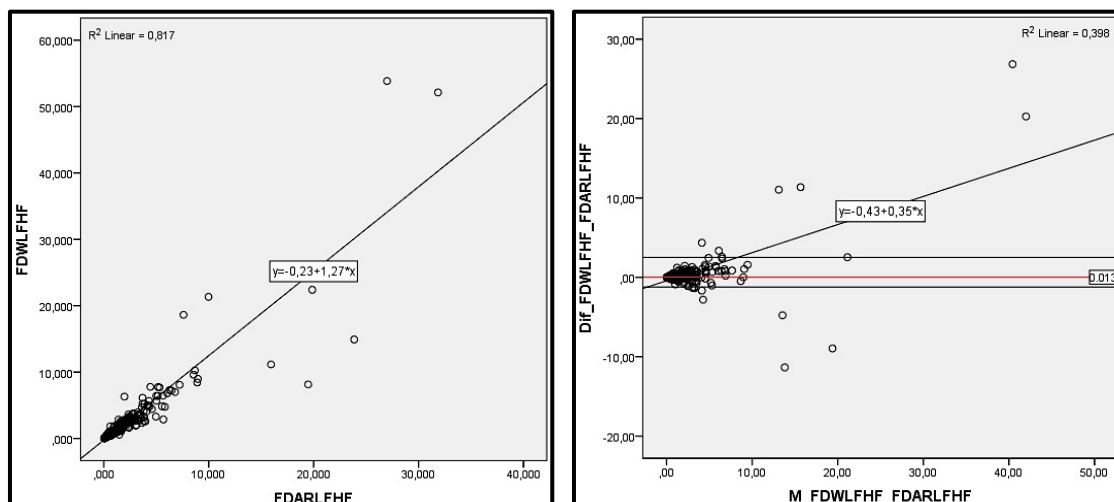


Figura 10. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Welch no domínio da frequência (FDWLFHF) e pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência (FDARLFHF) e para a diferença e média entre FDWLFHF e FDARLFHF.

Domínio da frequência, método de Welch *versus* método de Lomb-Scargle

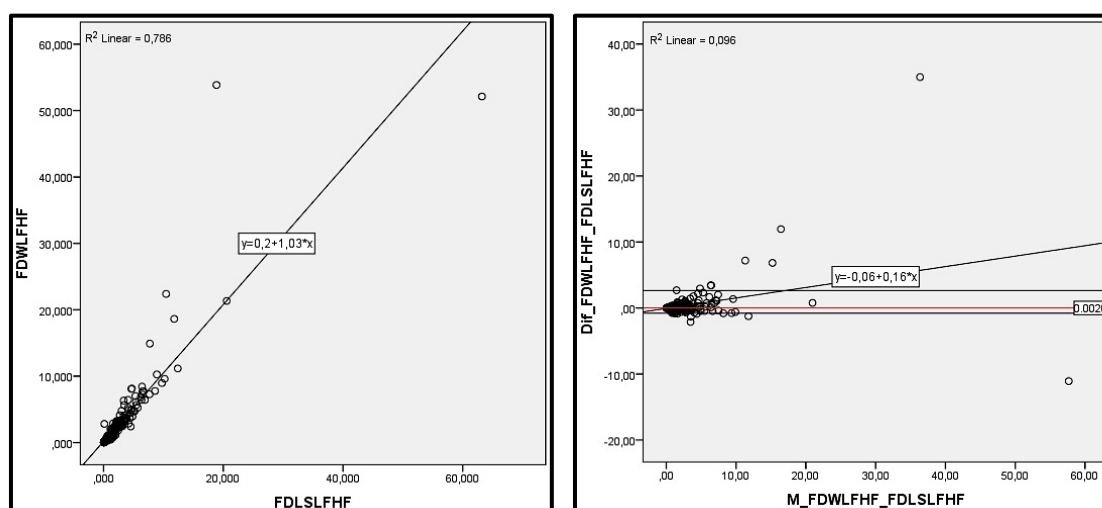


Figura 11. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Welch no domínio da frequência (FDWLFHF) e pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência (FDLSLFHF) e para a diferença e média entre FDWLFHF e FDLSLFHF.

Domínio da frequência, método de Welch *versus* domínio tempo-frequência, método de Burg

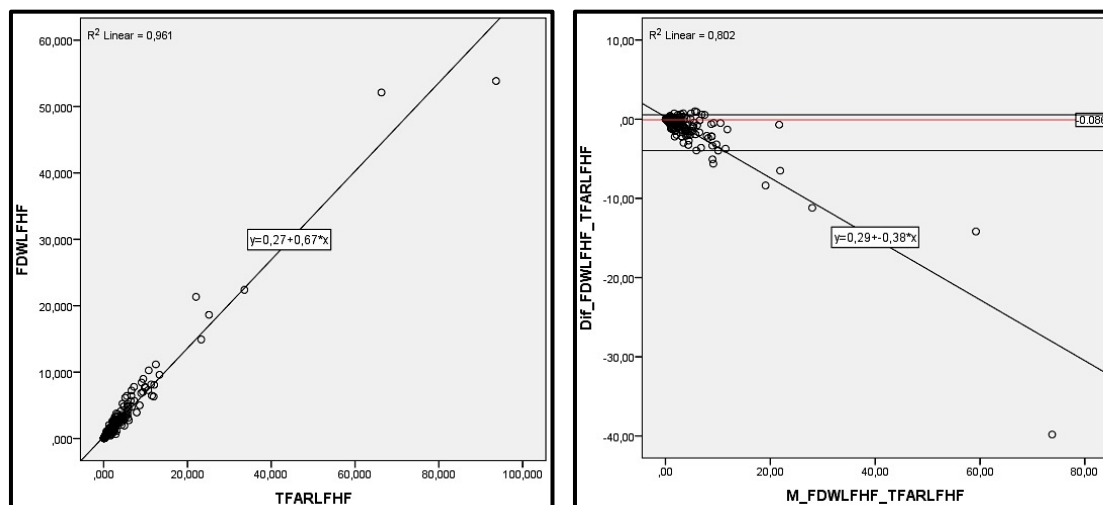


Figura 12. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Welch no domínio da frequência (FDWLFHF) e pelo método de Burg no domínio tempo-frequência (TFARLFHF) e para a diferença e média entre FDWLFHF e TFARLFHF.

Domínio da frequência, método de Welch *versus* domínio tempo-frequência, método de Lomb-Scargle

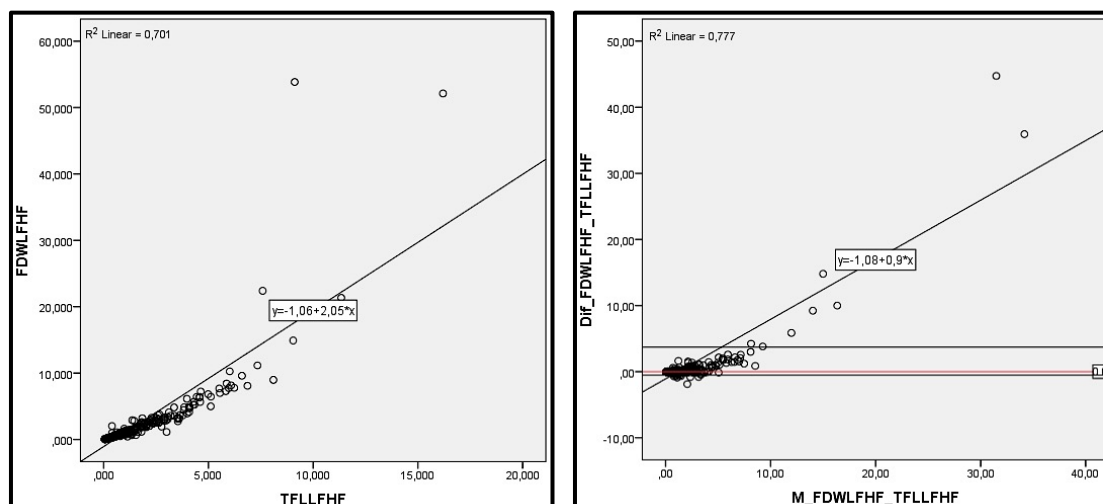


Figura 13. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Welch no domínio da frequência (FDWLFHF) e pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (TFLLFHF) e para a diferença e média entre FDWLFHF e TFLLFHF.

Domínio da frequência, método de Welch *versus* domínio tempo-frequência, transformada de Wavelet

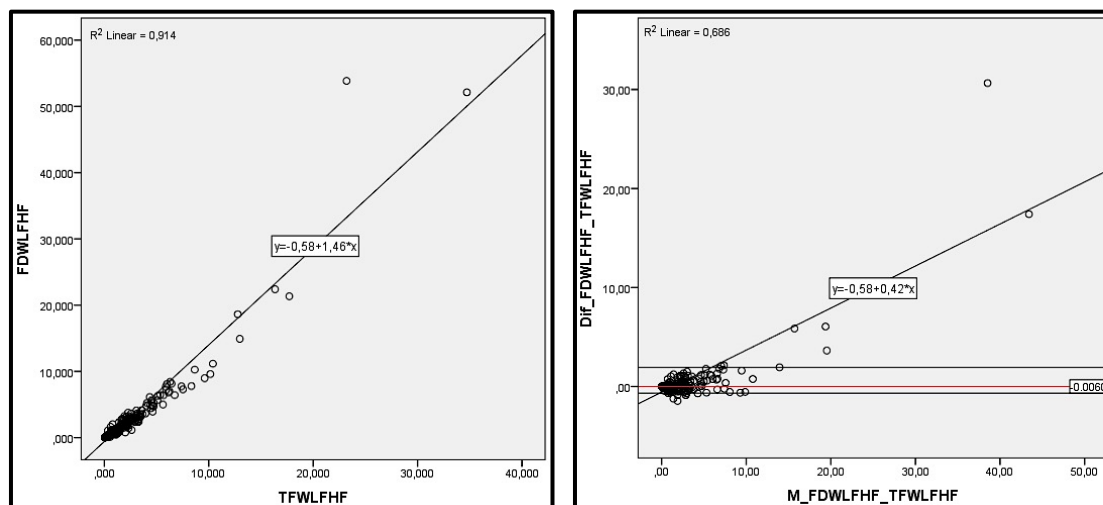


Figura 14. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Welch no domínio da frequência (FDWLFHF) e pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência (TFWLFHF) e para a diferença e média entre FDWLFHF e TFWLFHF.

Domínio da frequência, método de Welch *versus* domínio tempo-frequência, transformada de Hilbert-Huang

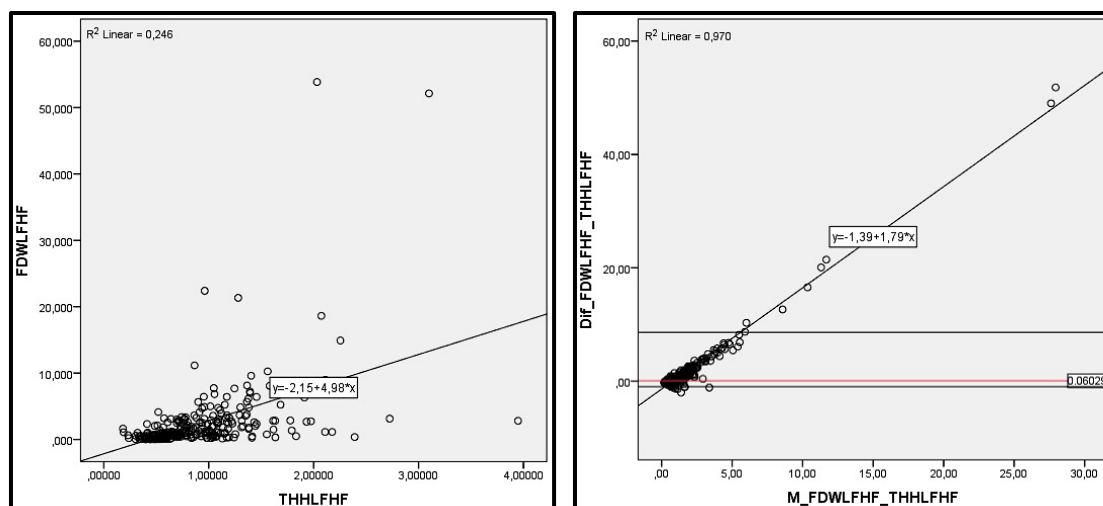


Figura 15. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Welch no domínio da frequência (FDWLFHF) e pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência (THHLFHF) e para a diferença e média entre FDWLFHF e THHLFHF.

Domínio da frequência, modelo autorregressivo *versus* método de Lomb-Scargle

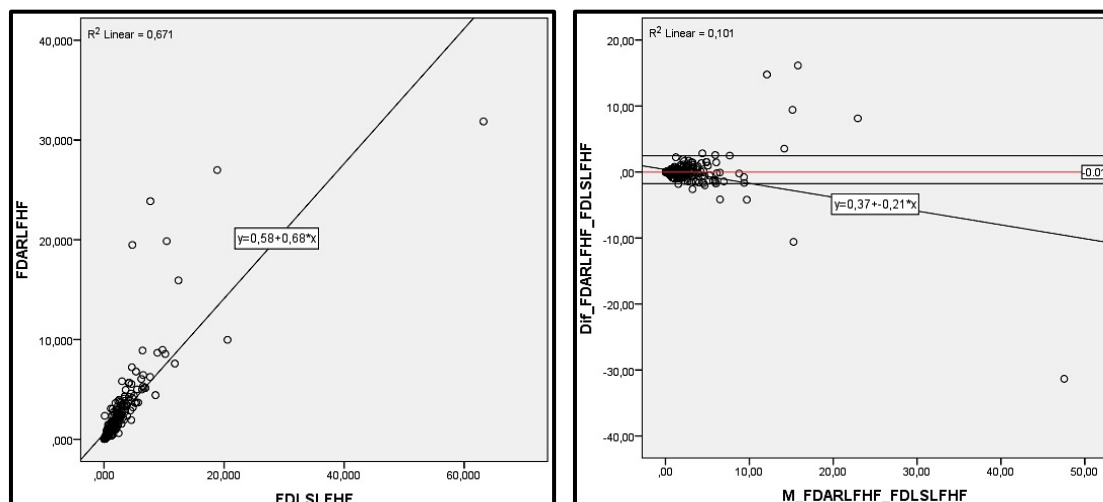


Figura 16. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência (FDARLFHF) e pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência (FDLSLFHF) e para a diferença e média entre FDARLFHF e FDLSLFHF.

Domínio da frequência, modelo autorregressivo *versus* domínio tempo-frequência, método de Burg

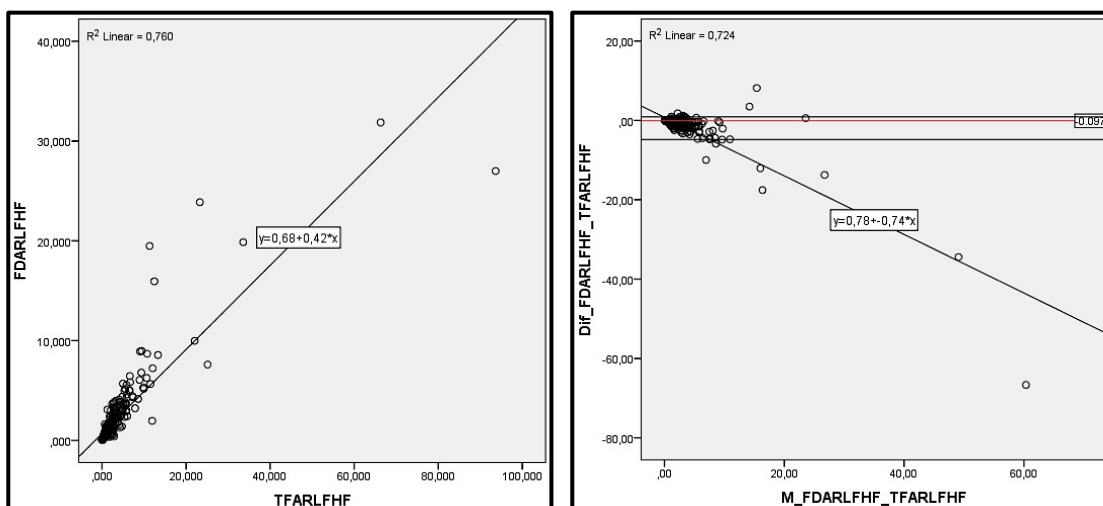


Figura 17. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência (FDARLFHF) e pelo método de Burg no domínio tempo-frequência (TFARLFHF) e para a diferença e média entre FDARLFHF e TFARLFHF.

Domínio da frequência, modelo autorregressivo *versus* domínio tempo-frequência, método de Lomb-Scargle

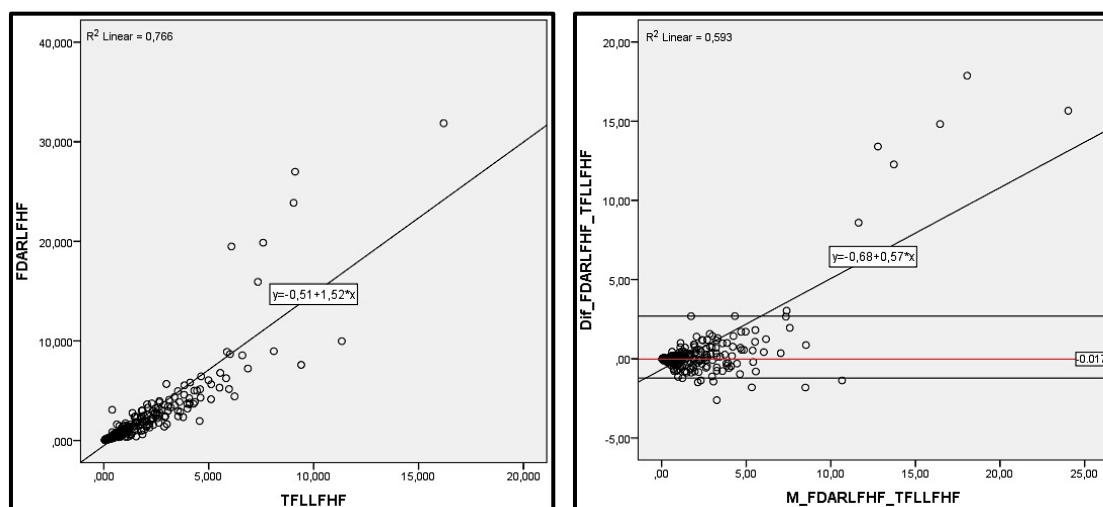


Figura 18. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência (FDARLFHF) e pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (TFLLFHF) e para a diferença e média entre FDARLFHF e TFLLFHF.

Domínio da frequência, modelo autorregressivo *versus* domínio tempo-frequência, transformada de Wavelet

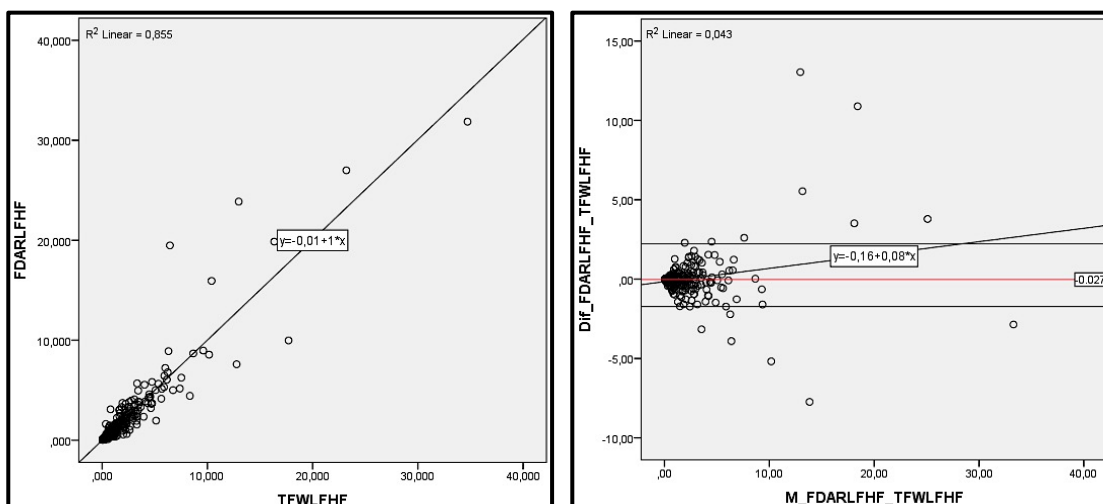


Figura 19. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência (FDARLFHF) e pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência (TFWLFHF) e para a diferença e média entre FDARLFHF e TFWLFHF.

Domínio da frequência, modelo autorregressivo *versus* domínio tempo-frequência, transformada de Hilbert-Huang

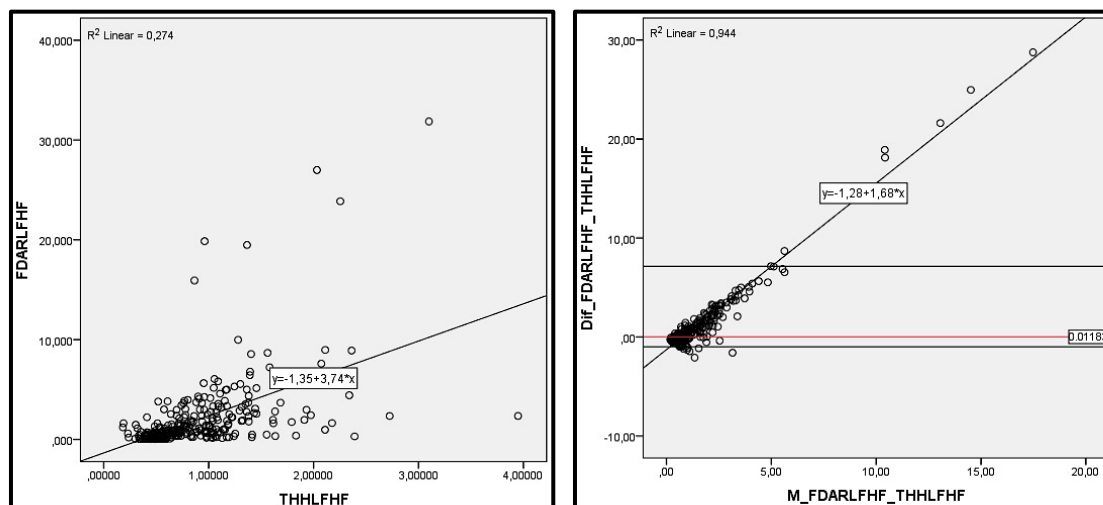


Figura 20. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência (FDARLFHF) e pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência (THHLFHF) e para a diferença e média entre FDARLFHF e THHLFHF.

Domínio da frequência, método de Lomb-Scargle *versus* domínio tempo-frequência, método de Burg

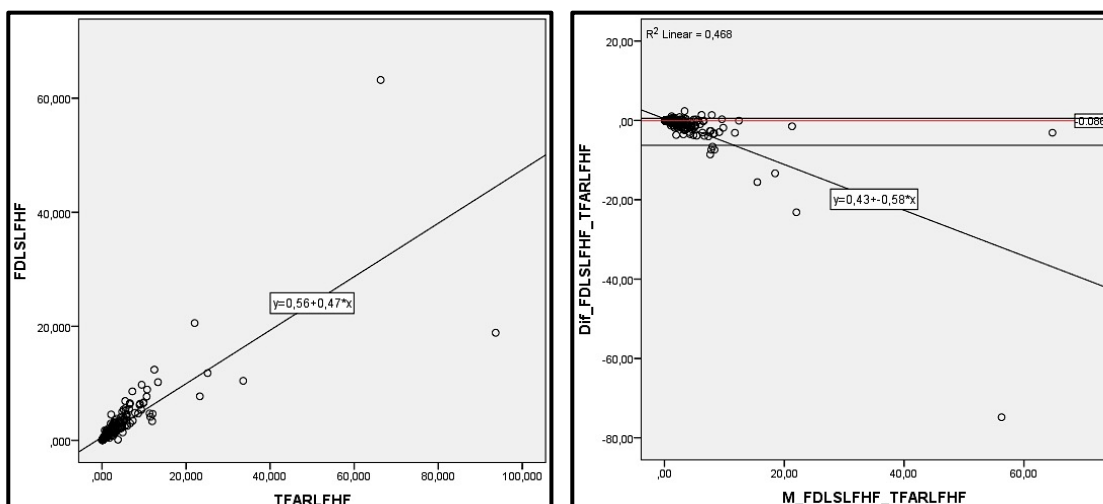


Figura 21. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência (FDSLHFHF) e pelo método de Burg no domínio tempo-frequência (TFARLFHF) e para a diferença e média entre FDSLHFHF e TFARLFHF.

Domínio da frequência, método de Lomb-Scargle *versus* domínio tempo-frequência, método de Lomb-Scargle

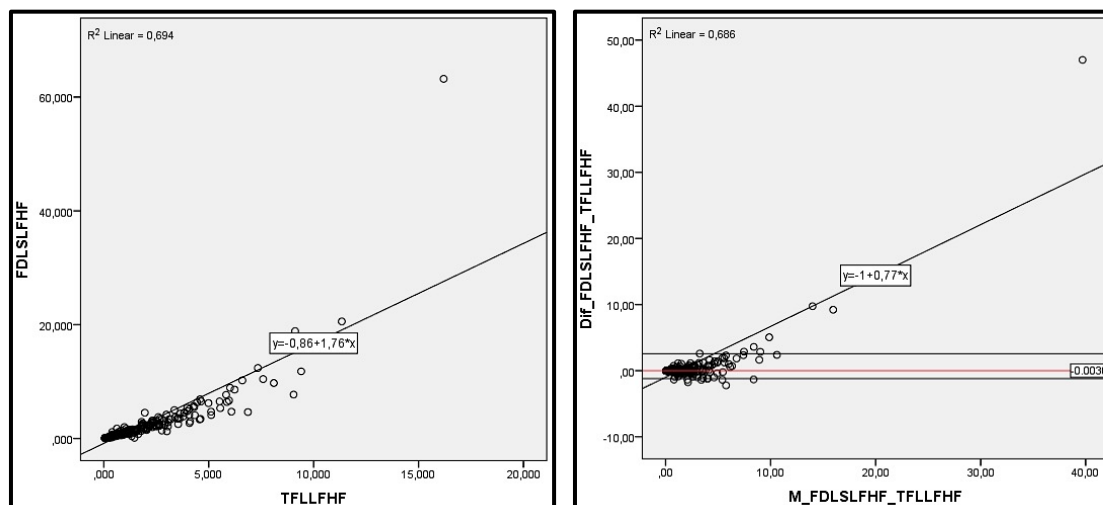


Figura 22. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência ($FDLSLFHF$) e pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência ($TFLLFHF$) e para a diferença e média entre $FDLSLFHF$ e $TFLLFHF$.

Domínio da frequência, método de Lomb-Scargle *versus* domínio tempo-frequência, transformada de Wavelet

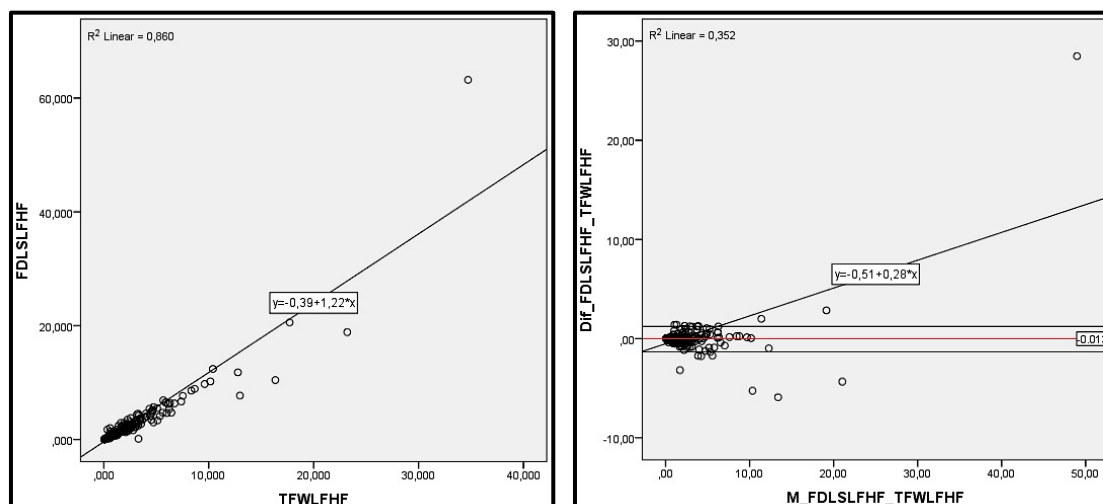


Figura 23. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência ($FDLSLFHF$) e pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência ($TFWLFHF$) e para a diferença e média entre $FDLSLFHF$ e $TFWLFHF$.

Domínio da frequência, método de Lomb-Scargle *versus* domínio tempo-frequência, transformada de Hilbert-Huang

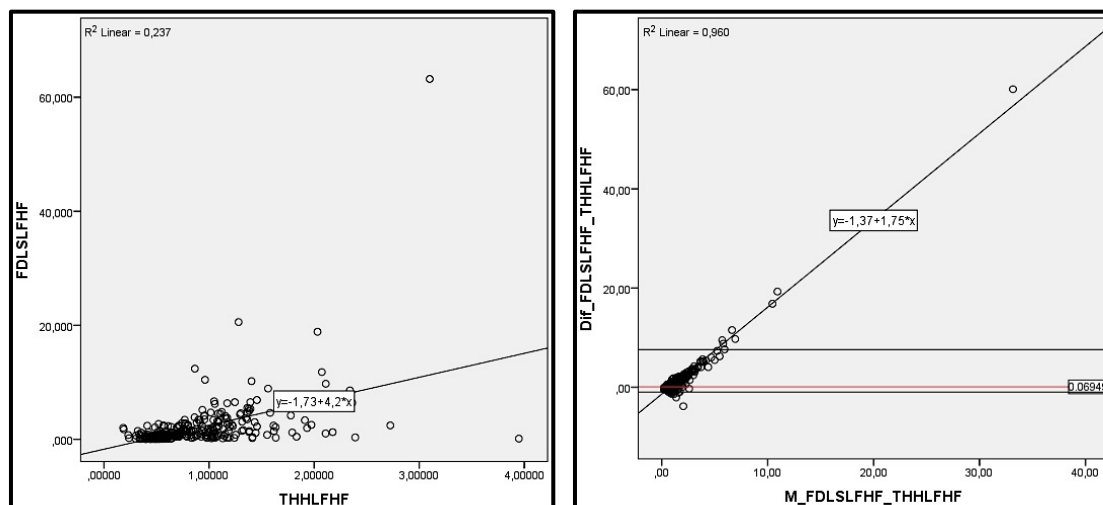


Figura 24. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência (FDSLHFHF) e pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência (THHLFHF) e para a diferença e média entre FDSLHFHF e THHLFHF.

Domínio tempo-frequência, método de Burg *versus* método de Lomb-Scargle

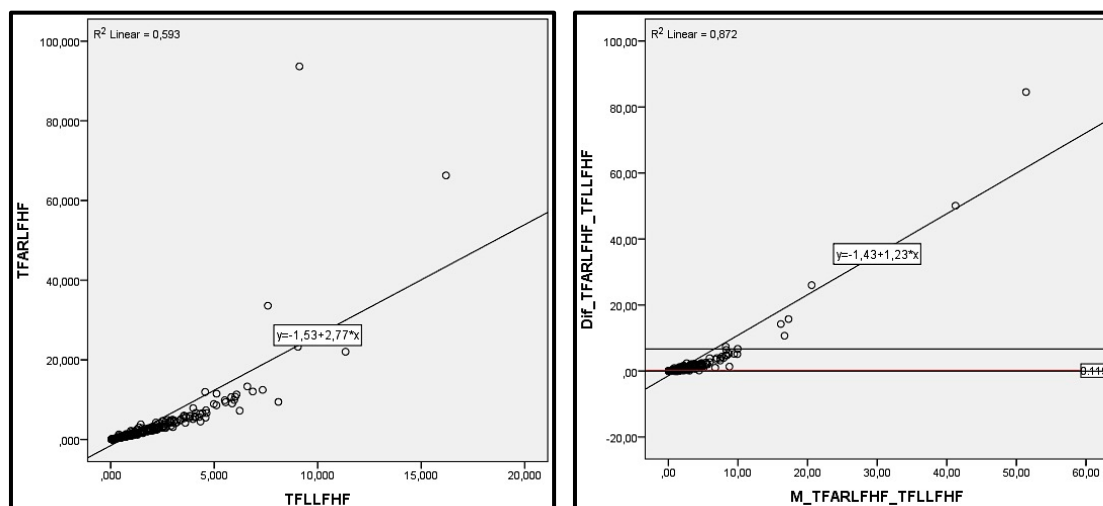


Figura 25. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Burg no domínio tempo-frequência (TFARLFHF) e pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (TFLLFHF) e para a diferença e média entre TFARLFHF e TFLLFHF.

Domínio tempo-frequência, método de Burg *versus* transformada de Wavelet

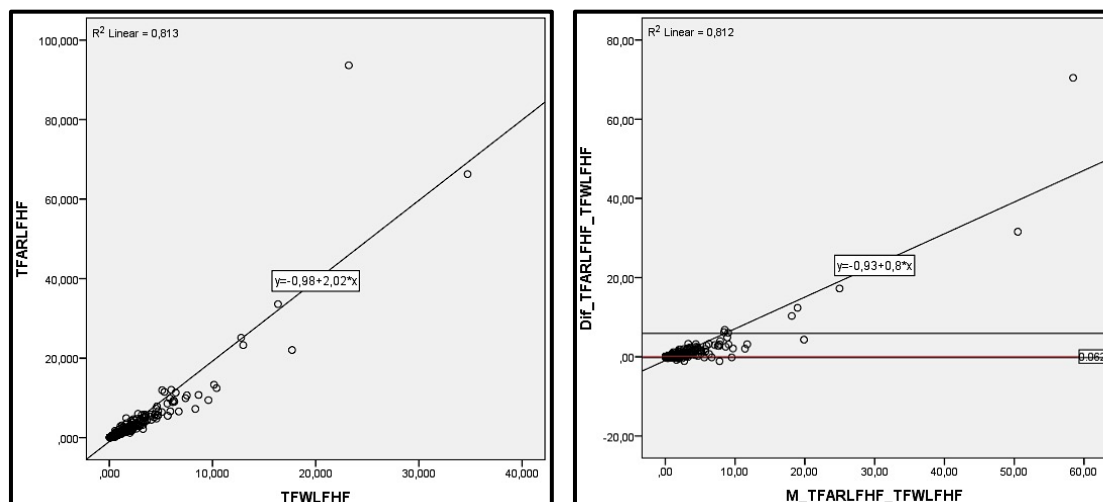


Figura 26. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Burg no domínio tempo-frequência (TFARLFHF) e pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência (TFWLFHF) e para a diferença e média entre TFARLFHF e TFWLFHF.

Domínio tempo-frequência, método de Burg *versus* transformada de Hilbert-Huang

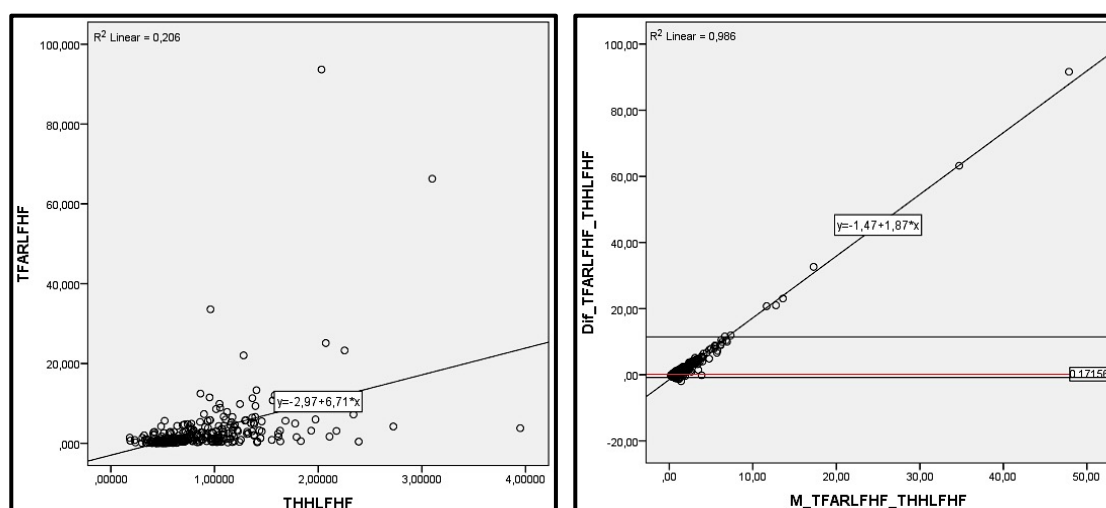


Figura 27. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Burg no domínio tempo-frequência (TFARLFHF) e pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência (THHLFHF) e para a diferença e média entre TFARLFHF e THHLFHF.

Domínio tempo-frequência, método de Lomb-Scargle *versus* transformada de Wavelet

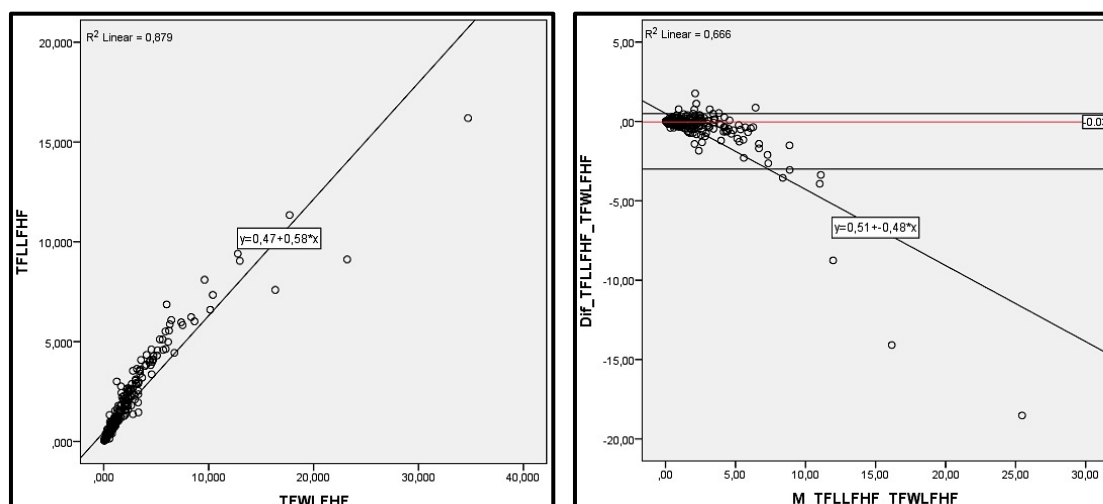


Figura 28. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (TFLLHF) e pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência (TFWLFHF) e para a diferença e média entre TFLLHF e TFWLFHF.

Domínio tempo-frequência, método de Lomb-Scargle *versus* transformada de Hilbert-Huang

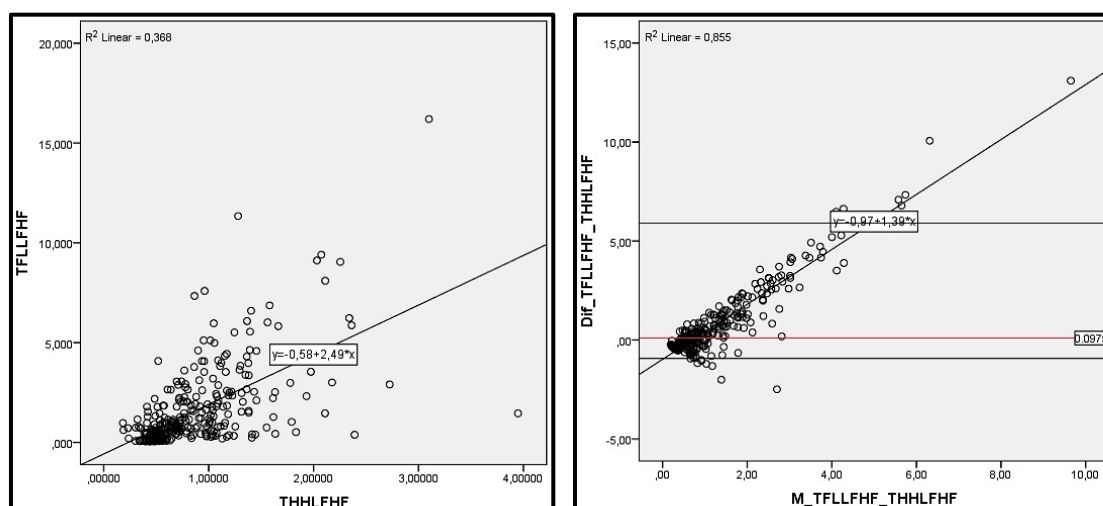


Figura 29. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (TFLLHF) e pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência (THHLFHF) e para a diferença e média entre TFLLHF e THHLFHF.

Domínio tempo-frequência, transformada de Wavelet *versus* transformada de Hilbert-Huang

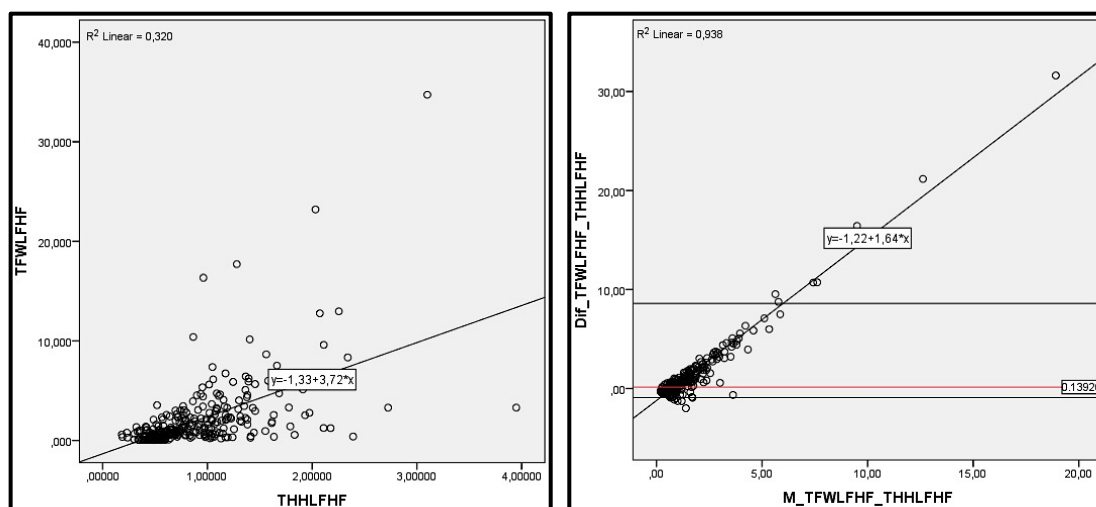


Figura 30. Gráfico de dispersão da análise da variabilidade da frequência cardíaca do rácio LF/HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência (TFWLFHF) e pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência (THHLFHF) e para a diferença e média entre TFWLFHF e THHLFHF.

4.1.5. Discussão

Neste estudo apresentou-se a correlação, através do coeficiente de Spearman, entre diferentes métodos e modelos que estudam a VFC e o poder das várias bandas de frequência. O estudo do balanço do SNA, através do rácio entre o poder das bandas LF e HF, focou-se na associação e concordância entre os vários métodos e modelos.

Existe uma correlação positiva forte entre o poder total, determinado pela análise do domínio da frequência e domínio tempo-frequência, e as variáveis do domínio do tempo SDNN, SDANN e TINN.

Foi igualmente detetada a existência de uma correlação positiva muito forte, entre o poder total e SD2.

A correlação entre o poder total do espectro e SDNN [32, 87, 98, 99] e TINN [32] encontra-se classicamente descrita. A correlação entre o poder total e HRVTi [32], descrita na literatura, apresentou neste estudo uma correlação positiva fraca, apesar de com significado estatístico, $p=0.01$.

As variáveis de análise da VFC no domínio do tempo SDNN e SDANN estudam o desvio padrão dos intervalos RR e as variáveis HRVTi e TINN focam-se no histograma dos intervalos RR, não sendo desta forma estranho que um aumento da VFC, com um aumento do desvio padrão ou alargamento da base do histograma, apresente associação com o poder total do espectro das bandas de frequência.

A correlação positiva muito forte existente com o SD2 é igualmente compreensível, dado que estuda o desvio padrão do *Poincaré* ao longo do eixo longitudinal, pela dispersão dos intervalos RR a longo prazo, deste modo quanto maior o seu eixo, maior a variabilidade e maior o poder total do espectro das bandas.

Na avaliação da correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência e domínio tempo-frequência, que estudam o poder da banda de frequência HF, detetou-se uma correlação positiva forte entre SDANN, RMSSD, SD1 e o poder absoluto da banda HF; e, uma correlação negativa forte entre α_1 , α_2 e o poder relativo da banda HF.

A correlação entre as variáveis RMSSD [32, 100] e SD1 [90, 101] já se encontra previamente descrita. Estas variáveis quantificam as diferenças sucessivas, ou a curto prazo, do intervalo RR, traduzindo em regra as alterações do intervalo RR secundárias ao ciclo respiratório, responsável pelas alterações no poder do espectro HF.

Na avaliação da correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência e domínio tempo-frequência, que estudam o poder da banda de frequência LF, foi identificada uma correlação positiva forte com SD2 e α_1 . A correlação, descrita previamente entre SDANN [102] e o poder da banda LF foi determinada no presente estudo como positiva moderada com significado estatístico de $p=0.01$. A correlação com a variável SD2 já está amplamente documentada, sendo proposto o rácio SD1/SD2 para estudar o balanço do SNA [101].

Na avaliação da correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência e domínio tempo frequência que estudam o poder da banda de frequência VLF, destaca-se uma correlação positiva forte de SDNN e SD2 com o poder absoluto da banda e uma correlação positiva forte entre α_1 e positiva muito forte entre α_2 com o poder relativo da banda de frequência VLF.

A associação entre SDANN [103] e o poder da banda VLF, apresentou neste estudo uma correlação positiva moderada com significado estatístico ($p=0.01$).

Nas três bandas de frequência estudadas, foi identificada associação com variáveis da análise não linear (α_1 e α_2), sendo esta negativa para a banda de frequência HF e positiva entre α_1 para a banda LF e α_1 e α_2 para a banda VLF, podendo-se colocar como hipótese a existência de uma correlação inversa entre estas variáveis e o Sistema Nervoso Parassimpático e uma correlação direta com o Sistema Nervoso Simpático. A correlação negativa entre α_1 e o poder da banda HF e, positiva com a banda LF, encontra-se igualmente publicada previamente [104].

Na literatura publicada, não existe uniformização dos métodos ou modelos utilizados na análise da VFC, em regra são utilizados os estudos no domínio da frequência, sem ser discriminada a sua metodologia de análise. Neste presente estudo, para além de se estudar a correlação entre as variáveis no domínio do tempo com as variáveis no domínio da frequência, foi igualmente estudada a sua correlação com as variáveis no domínio tempo-frequência. E, se fosse necessário fazer uma opção por uma das metodologias, o método de Welch no domínio da frequência e a transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência, foram os métodos que apresentaram os resultados mais concordantes.

O rácio LF/HF, apesar de não ser consensual a sua acuidade para o estudo do balanço do SNA [105], é a variável mais frequentemente utilizada para o estudo do mesmo. Porém não se identifica quais os métodos, ou modelos a utilizar.

Foi identificada uma correlação positiva muito forte entre todas as variáveis do domínio da frequência e do domínio tempo-frequência, que estudam o rácio entre o poder das bandas LF e HF, com exceção da transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, que apresenta uma correlação positiva moderada com os restantes métodos, com significado estatístico $p=0.01$.

A transformada de Hilbert-Huang, ao contrário da transformada de Wavelet, não tem uma definição à priori da sua função base, sendo o processo de decomposição do sinal totalmente depende deste, podendo ter vantagem quando os dados são mais aleatórios ou se pretende obter uma frequência instantânea no tempo [106].

A forte associação, comprovada pelos elevados coeficientes de determinação, descrita entre as várias variáveis que estudam o rácio entre o poder da banda LF e HF, não significa que exista uma concordância entre os mesmos. Na análise dos gráficos de dispersão de Bland-Altman, podemos verificar que as medidas são correlacionadas, mas não concordantes, apresentando um viés, com relação direta ou inversa, em relação à média das diferenças das medidas, quanto maior a média das diferenças, maior o erro observado. A transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, quando comparado com os outros métodos, apresenta os valores de erro mais elevados, e o coeficiente de determinação da reta de regressão da média das diferenças ultrapassa sempre os 0.9.

Um outro ponto a ter em consideração, sendo uma das limitações do estudo, relaciona-se com a subestimação do poder total do espectro e do poder da banda HF, pelo facto dos doentes admitidos nas UCI terem FR elevadas. Uma FR superior a 24 cpm fica fora do espectro da banda HF, e uma FR superior a 20 cpm não é contabilizada na sua totalidade, devido ao seu braço direito sair do espectro da banda HF. Deveria pois ser feito o ajuste do espectro da banda HF nos doentes com FR elevadas [107]. Todos os métodos utilizados neste estudo, exceto a transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, são afetados por este erro metodológico.

4.1.6. Conclusão

A avaliação do SNA nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos, revela, tal como nos outros estudos prévios existentes, uma associação entre variáveis do domínio do tempo e o espectro das bandas HF, LF e VLF.

Foi identificada uma correlação entre SDNN, SDANN, TINN e SD2 com o poder absoluto; entre SDANN, RMSSD, SD1, $\alpha 1$ e $\alpha 2$ com o poder da banda HF; entre SD2 e $\alpha 1$ com o poder da banda LF; e, entre SDNN, SD2, $\alpha 1$ e $\alpha 2$ com o poder da banda VLF.

A associação de variáveis não lineares, $\alpha 1$ e $\alpha 2$, foi negativa com o poder da banda HF e positiva com o poder das bandas LF e VLF.

Todas as correlações acima identificadas foram válidas para os métodos no domínio da frequência e no domínio tempo-frequência.

Existe correlação entre os vários métodos e modelos disponíveis para estudar o balanço do SNA, mas não existe entre eles concordância.

Face à evidência que as diferentes metodologias “olham” para o sinal biológico de diferente forma, é essencial, no futuro, estabelecer critérios de monitorização, contínua ou parcial, do SNA; definindo quais os métodos, ou modelos, e respetivos valores de referência a utilizar em função da situação clínica.

4.2. Variabilidade da frequência cardíaca. O espectro das bandas de alta frequência não está adequado para todos os doentes adultos internados em Cuidados Intensivos

A análise da VFC no domínio da frequência no adulto define diversas bandas de frequência, a banda ULF (0.00 – 0.003 Hz) que reflete o ritmo circadiano, a banda VLF (0.003 – 0.04 Hz) tradução da termorregulação e dos efeitos da neurohormonas, a banda LF (0.04 – 0.15 Hz) reflexo das influências do SNS e SNPS e, a banda HF (0.15 – 0.4 Hz), refletindo maioritariamente o efeito vagal [108].

A variabilidade da pressão arterial com a respiração foi pela primeira vez referida em 1733 por Stephen Hales; todavia, a arritmia sinusal respiratória só foi descrita por Carl Ludwing em 1847. Durante a inspiração a frequência cardíaca aumenta e, durante a expiração diminui. Durante a ventilação mecânica invasiva com pressão positiva, a arritmia sinusal respiratória pode apresentar um padrão invertido [109]. A arritmia sinusal respiratória é utilizada como um indicador não invasivo da influência do SNPS sobre o coração, mas representa igualmente um fenómeno secundário à interação coração-pulmão [110].

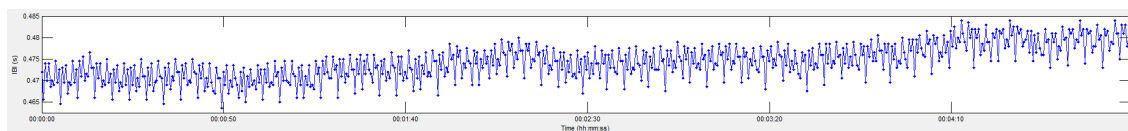
Independentemente da modalidade de ventilação mecânica invasiva utilizada, os limites de frequência da banda HF no adulto compreendem fenómenos periódicos – frequência respiratória – entre os 9 e os 24 com, pelo que todos os doentes que apresentem frequências respiratórias superiores a este limite têm um poder da banda HF subvalorizado. Aysin [107] apresentou uma solução para ultrapassar a dificuldade de contabilizar a banda de frequência HF nas situações em que a frequência respiratória é muito elevada ou oscila de forma marcada; sendo sugerida a introdução da análise da VFC reforçada (*enhanced heart rate variability*), que consiste na deteção da Frequência Respiratória Fundamental (FRF) para a definição da área da banda HF da seguinte forma: $FRF \times 0.65$ a $FRF \times 1.35$.

A implementação da monitorização do SNA em tempo real, com a TF, que exige um sinal estacionário nas várias janelas, ou com a TW, que apesar da sua capacidade de ajuste às modificações do sinal, exigem o cálculo *a priori* da FRF, não é possível. Sendo somente aplicável a monitorização histórica dos últimos cinco minutos. Com a implementação da THH, que decompõe o sinal nos seus componentes intrínsecos, a análise do SNS, do SNPS, bem como do rácio LF/HF é possível em tempo real, pois os seus resultados não são alterados em função da FR.

Na figura 31, podemos observar a análise da VFC de um doente submetido a ventilação mecânica invasiva com uma FR de 26 cpm. Na coluna da esquerda observamos a análise por diferentes métodos com os limites clássicos da banda HF; na coluna da direita temos o mesmo sinal biológico, avaliado pelos mesmos métodos, mas com os limites da banda HF corrigidos em função da FRF, o resultado obtido pela THH mantém-se inalterado.

No exemplo apresentado existe um nítido predomínio do tónus vagal, ou pelo menos da banda HF, com um rácio LF/HF < 1; todavia, na análise pelos métodos do domínio do tempo, pela metodologia de Welch, de Burg ou de Lomb-Scargle, utilizando a definição padrão dos limites da banda HF, quase dois terços do poder da banda HF são ignorados, tendo em consideração que a FRF deste doente se encontra nos 0.43(3) Hz, acima do limite máximo da banda. Na análise em tempo-frequência, segundo a metodologia de Burg, de Lomb-Scarle ou pela transformada de Wavelet, o erro é perpetuado, todavia com uma margem menor. Quando se processa a análise da VFC utilizando a FRF, os dados são consistentes entre a análise do domínio da frequência e do domínio tempo-frequência, e todas concordantes com a análise segundo a transformada de Hilbert-Huang.

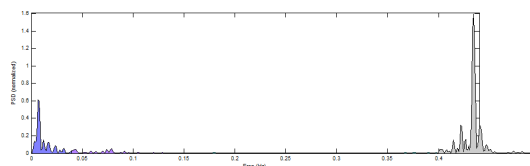
Tendo em consideração que os doentes internados nas UCI apresentam frequentemente FR superiores ao intervalo considerado normal, sugere-se que a monitorização contínua do SNA, utilizando os métodos do domínio da frequência e do domínio tempo-frequência, seja ajustada em função da FRF. Para a monitorização da VFV, em tempo real, sugere-se a análise em tempo-frequência pela transformada de Hilbert-Huang.



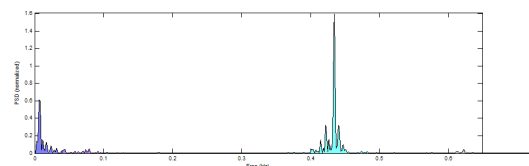
Registo de cinco minutos da VFC. Homem de 31 anos com SIDA. Admitido por choque séptico secundário a endocardite aórtica. Analgesiado com fentanil, noradrenalina a 0.4 mcg/kg/min, FR 26 cpm em ventilação mecânica invasiva em volume controlado.

Domínio da frequência

Lomb-Scargle PSD (limites clássicos)



Lomb-Scargle PSD (limites modificados segundo [107])

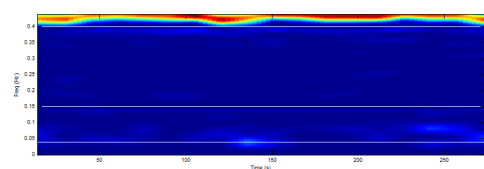


	LFn	HFn	LF/HF
Welch PSD	0.618	0.382	1.621
Burg PSD	0.547	0.453	1.208
Lomb-Scargle PSD	0.668	0.332	2.008

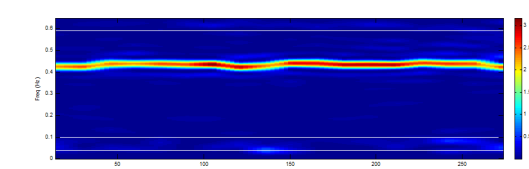
	LFn	HFn	LF/HF
Welch PSD	0.064	0.936	0.068
Burg PSD	0.045	0.955	0.047
Lomb-Scargle PSD	0.074	0.926	0.080

Domínio tempo-frequência

Lomb-Scargle PSD (limites clássicos)



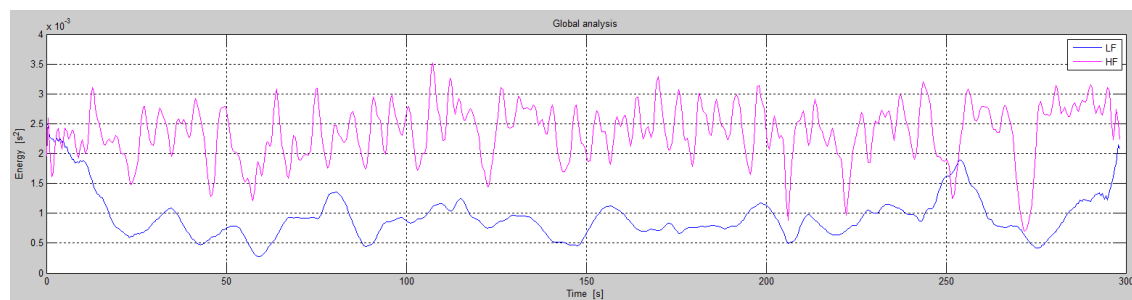
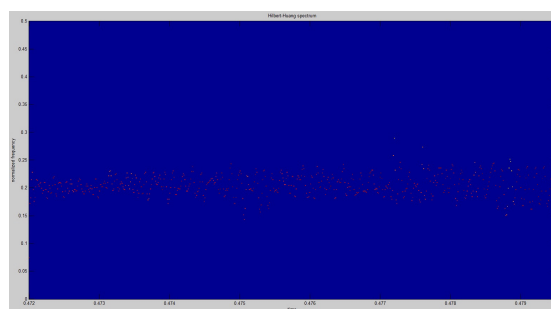
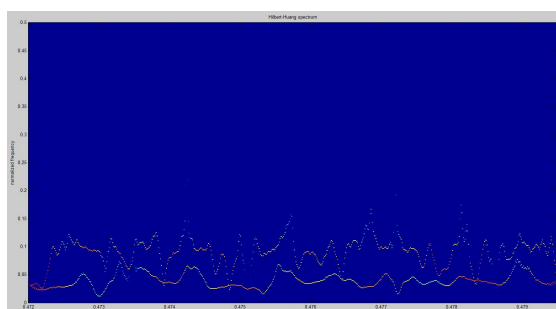
Lomb-Scargle PSD (limites modificados segundo [107])



	LFn	HFn	LF/HF
Burg PSD	0.583	0.417	1.396
Lomb-Scargle PSD	0.494	0.506	0.976
Wavelet PSD	0.373	0.627	0.594

	LFn	HFn	LF/HF
Burg PSD	0.084	0.916	0.092
Lomb-Scargle PSD	0.070	0.930	0.075
Wavelet PSD	0.095	0.905	0.104

Transformada de Hilbert-Huang



Área LF = 0.59042; Área HF = 1.4847; Index global EMD LF/HF = 0.39768

Figura 31. Influência da frequência respiratória na análise da variabilidade da frequência cardíaca, segundo diferentes métodos.

4.3. Manobra de Valsalva. Uma nova proposta para a sua utilização em doentes submetidos a ventilação mecânica invasiva

4.3.1. Resumo

Introdução

A manobra de Valsalva, que compreende uma expiração forçada contra um manómetro de forma a manter uma pressão constante de 40 mmHg durante 10 a 30 segundos, compreende quatro fases. As alterações da frequência cardíaca e da pressão arterial são secundárias a diversos fenómenos, na fase I dependem das alterações da pressão torácica, na fase II precoce da modulação vagal, na fase II tardia da ativação α -adrenérgica, na fase III novamente das alterações da pressão torácica e, na fase IV depende da modulação β -adrenérgica.

Objetivos

Este trabalho original pretende avaliar se é possível utilizar os conhecimentos adquiridos com a utilização da manobra de Valsalva, nos doentes internados em ambiente de Cuidados Intensivos, para estudar o seu estado de volemia e a sua resposta α e β -adrenérgica, analisando a frequência cardíaca e a pressão arterial durante a manobra da pausa inspiratória nos doentes submetidos a ventilação mecânica invasiva.

Métodos

Com o objetivo da colheita de dados para o estudo “Avaliação do sistema nervoso autónomo pela monitorização da variabilidade da frequência cardíaca em ambiente de cuidados intensivos. Comparação de métodos”, procedeu-se à colheita do sinal biológico (ECG, PA e FR) em quatro camas de cuidados intensivos da UUM durante os anos 2013-2016. Foram selecionados os períodos de registo onde existia a manobra da pausa inspiratória para avaliação da pressão de planalto da via aérea, que consiste numa pausa inspiratória, num doente submetido a ventilação mecânica invasiva, sem estímulo respiratório próprio, com uma duração de 10 a 15 segundos.

Resultados

Foram obtidos cinco registos, referentes a três doentes. Durante esta manobra foi possível observar as quatro fases descritas classicamente durante a manobra de Valsalva. Nos registos obtidos, é possível identificar as modificações do poder das bandas de frequência LF e HF, nomeadamente a identificação do aumento do poder da banda HF na fase II precoce.

Conclusões

A manobra da pausa inspiratória revela um grande potencial como teste do SNA nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos e submetidos a ventilação mecânica invasiva em pressão positiva sem estímulo respiratório.

A manobra, bem como os métodos ou modelos de monitorização do Sistema Nervoso Autónomo têm de ser padronizados.

Palavras-chave

Sistema nervoso autónomo; manobra de Valsalva; ventilação mecânica invasiva; manobra da pausa inspiratória

4.3.2. Introdução

A manobra de Valsalva tem esta designação em homenagem a António Maria Valsalva, eminente médico que viveu entre 1666 e 1723 [111], todavia a manobra de Valsalva foi pela primeira vez descrita em 1497 por Leonard of Bertapaglia [112]. Esta manobra tem sido utilizada durante décadas para avaliar a função autonómica cardíaca numa situação de *stress* simulado; consistindo, após uma inspiração profunda, numa expiração forçada contra um manómetro de forma a manter uma pressão constante de 40 mmHg durante um determinado período de tempo, que varia entre 10 a 30 segundos, em função do protocolo utilizado [113].

É classicamente descrita como composta por quatro fase bem definidas [114], sendo dividida em cinco fases se tivermos em consideração a fase 0 da inspiração profunda [115]. Fase 0 – corresponde à inspiração profunda – existe um aumento do retorno venoso; fase I – início da expiração forçada – aumento transitório do débito do ventricular esquerdo, com aumento da pressão arterial sistólica e diastólica; fase II precoce – manutenção da expiração forçada – diminuição do retorno venoso, do volume ventricular esquerdo e direito, do volume sistólico, da pressão arterial média e da pressão de pulso, estas alterações ativam o barorreflexo, que reduz a atividade do SNAP com aumento reflexo da frequência cardíaca e um aumento da atividade do SNAS, que aumenta a vasoconstrição e a pressão arterial – fase II tardia; fase III – fim da expiração forçada – acentua-se a redução do volume do ventrículo esquerdo, com consequente queda da pressão arterial; fase IV – recuperação – aumento do volume de ejeção e da pressão arterial, com redução da frequência cardíaca [115].

As alterações hemodinâmicas que ocorrem durante a manobra de Valsalva são condicionadas por: fase I – alterações da pressão torácica, fase II precoce – modulação vagal, fase II tardia – ativação α -adrenérgica, fase III – alteração da pressão torácica e fase IV – modulação β -adrenérgica [116], ver figura 32.

Existem três padrões clássicos no diagnóstico de alterações ortostáticas [116]: o padrão V – típico da hipotensão ortostática neurogénica, secundário a um baixo, ou inexistente coeficiente α ; um padrão N – típico da síndrome da taquicardia postural, secundário a uma fase IV sustida exagerada (queda da pressão ≤ 10 mmHg durante 8 seg); e um padrão M – típico da taquicardia sinusal inapropriada, que apresenta dois picos sistólicos, sendo o segundo pico devido ao aumento da pressão da fase II tardia acima da linha basal e, à rápida descida do pico de pressão arterial na fase IV (queda da pressão ≥ 10 mmHg ou queda da pressão abaixo da linha basal em ≤ 3 segundos).

Este trabalho pretende avaliar se é possível utilizar os conhecimentos adquiridos ao longo de décadas, com a utilização da manobra de Valsalva, nos doentes internados em ambiente de Cuidados Intensivos, para estudar o seu estado de volemia e a sua resposta α e β -adrenérgica, analisando a frequência cardíaca e a pressão arterial durante a manobra da pausa inspiratória, utilizada de forma rotineira nos doentes submetidos a ventilação mecânica invasiva para medir a pressão de planalto da via aérea.

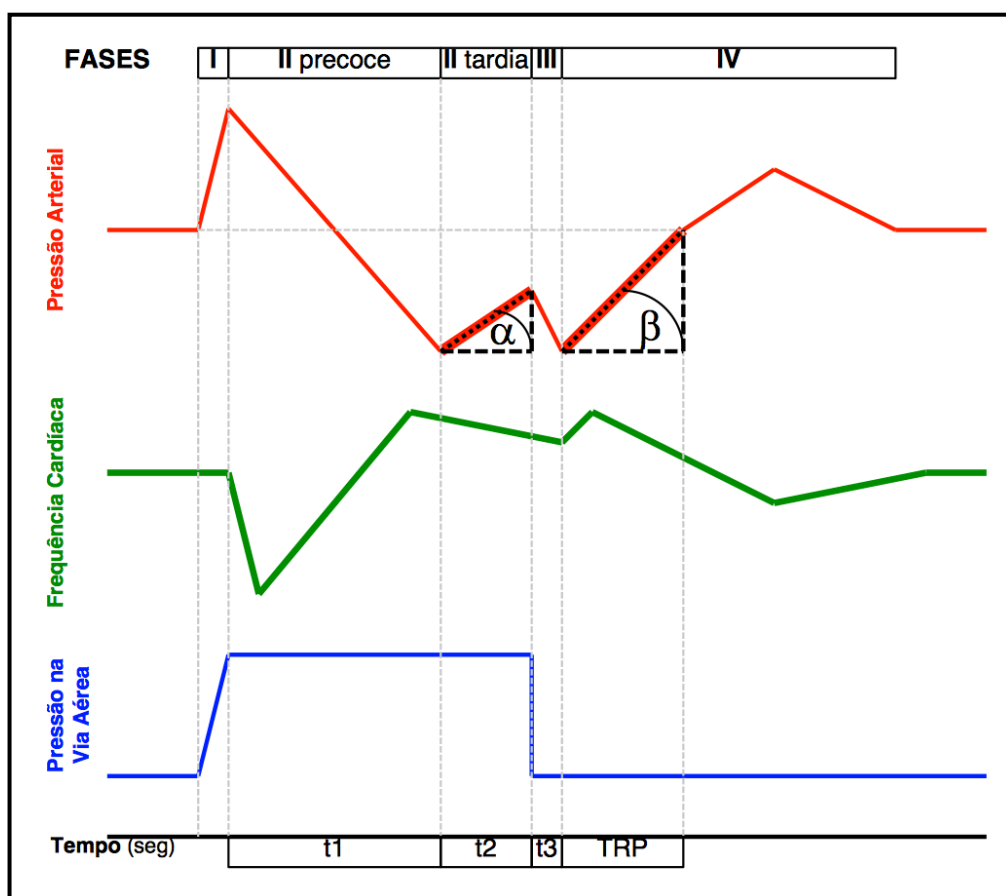


Figura 32. Alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca, condicionadas pela manobra de Valsalva num indivíduo saudável, adaptado de [116].

Legenda: t1 – fase II precoce; t2 – fase II tardia; t3 – duração da fase II; TRP – tempo de recuperação da pressão; α - coeficiente α -adrenérgico (aumento da pressão/t2); β - coeficiente β -adrenérgico (aumento da pressão/TRP)

4.3.3. Métodos

Com o objetivo da colheita de dados para o estudo “Avaliação do sistema nervoso autónomo pela monitorização da variabilidade da frequência cardíaca em ambiente de cuidados intensivos. Comparação de métodos”, procedeu-se à colheita do sinal biológico (ECG, PA e FR) em quatro camas de cuidados intensivos da UUM durante os anos 2013-2016. A descrição completa da metodologia encontra-se no capítulo referido.

De todos os dados colhidos, foram selecionados os períodos de registo em que existia a manobra da pausa inspiratória para avaliação da pressão de planalto da via aérea, esta manobra era efetuada pelo clínico responsável pelo doente segundo critério clínico e não como parte de um protocolo de estudo. Na UUM a manobra para medir a pressão de planalto da via aérea consiste numa pausa inspiratória, num doente submetido a ventilação mecânica invasiva sem estímulo respiratório próprio, com uma duração de 10 a 15 segundos.

4.3.4. Resultados

Dos dados colhidos para o estudo “Avaliação do sistema nervoso autónomo pela monitorização da variabilidade da frequência cardíaca em ambiente de cuidados intensivos. Comparação de métodos”, existiam cinco registos, referentes a três doentes, que documentavam a manobra da pausa inspiratória. Todos os doentes estavam ventilados com ventiladores Evita 4© em modalidade de volume controlado. A pressão de planalto medida nos doentes apresentava valores entre os 18 e os 24 cmH₂O. Nos primeiros três registos a pausa utilizada teve a duração de 10 segundos e nos dois últimos de 15 segundos.

Descrevem-se de seguida os casos clínicos e as alterações identificadas durante a manobra da pausa inspiratória. Não foi realizada a análise da variabilidade da frequência cardíaca pelos métodos do domínio do tempo ou da frequência dado os registos terem uma duração de 50 e 55 segundos, em função da pausa ser 10 ou 15 segundos. O registo engloba: 15 segundos prévios à manobra da pausa inspiratória, a pausa inspiratória, e 25 segundos de registo após terminar a pausa inspiratória.



Figura 33. Pausa inspiratória, registo n.º1. Registo da pressão arterial sistólica, intervalo RR e análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, durante uma manobra da pausa inspiratória.

Doente do sexo feminino de 40 anos de idade, internada por necessidade de ventilação mecânica invasiva na sequência de pneumonia de aspiração em contexto de intoxicação medicamentosa com benzodiazepinas e neurolépticos. No momento do registo sedada e analgesiada com midazolam e fentanil, RASS -5, ventilada em volume controlado com PEEP de 8, FiO2 de 55% e com 24 cmH2O de pressão de planalto. Sem suporte de aminas vasoativas. Sem falência de outro órgão associado. Alta da UUM, por transferência para o Serviço de Medicina Interna, quatro dias após o registo.

No exemplo registado na figura 33, não é possível identificar a fase I, mas é possível identificar de forma clara a fase II, componente precoce e tardio, a fase III e a fase IV. Igualmente visível temos o coeficiente α e β -adrenérgico. Na análise da VFC pelo método tempo-frequência da transformada de Hilbert-Huang, é possível observar o aumento da energia da banda LF durante a manobra de pausa inspiratória, começando

a diminuir na fase II tardia. A energia da banda HF aumenta igualmente durante a manobra da pausa inspiratória, começando a descer na fase II tardia e atingindo o seu valor mínimo no final do tempo de recuperação da pressão. O rácio LF/HF é mínimo na fase II tardia e fase III e é máximo no final do tempo de recuperação da pressão.

No registo da figura 34 salientamos que, a nível da curva da pressão arterial sistólica, não existe definido o coeficiente α -adrenérgico, nem existe o “ricochete” da pressão arterial durante a fase IV. Na análise da VFC pelo método tempo-frequência da transformada de Hilbert-Huang, a energia da banda LF tem um comportamento semelhante ao exemplo da figura anterior, todavia a energia da banda HF não apresenta um aumento durante a fase II, apresentando inclusivamente o seu nadir na fase II precoce, com o consequente ponto máximo do rácio LF/HF, após a fase II tardia regista-se um aumento consistente, mas lento da sua energia.

O mesmo doente, num segundo registo da manobra da pausa inspiratória, após ter sido submetido a uma prova de volume (a prova de volume consiste na administração de 500 mL de cristalóide durante 15 minutos, tendo o registo sido efetuado 45 minutos após terminar o volume), ver figura 35, apresenta os artefactos da pressão arterial sistólica semelhantes ao da figura 34; todavia, na análise da VFC pelo método tempo-frequência da transformada de Hilbert-Huang verificamos uma ausência de flutuação da energia da banda LF, com um valor muito inferior ao previamente registado e uma ausência total de energia da banda HF. O doente faleceu dois dias após este segundo registo em choque séptico refratário.

Na figura 36 encontra-se documentado um terceiro caso clínico. Neste registo, durante a manobra da pausa inspiratória não se documenta a fase I, nem o coeficiente α -adrenérgico, apresentado um efeito ricochete muito marcado na fase IV; salienta-se a ausência do componente do barorreflexo, pois o intervalo RR acompanha em espelho as alterações da pressão arterial sistólica.

Na figura 37 documenta-se o mesmo caso clínico referido no parágrafo anterior, passados três dias. A evolução clínica foi favorável, tendo suspenso as aminas vasoativas há cerca de 26 horas, tendo normalizado o valor do lactato e da ScvO₂. Neste registo, observamos que todos os artefactos clássicos da pressão arterial sistólica estão presentes e que o intervalo RR modifica-se de forma paralela em relação a esta, demonstrando que o barorreflexo já se encontra presente.

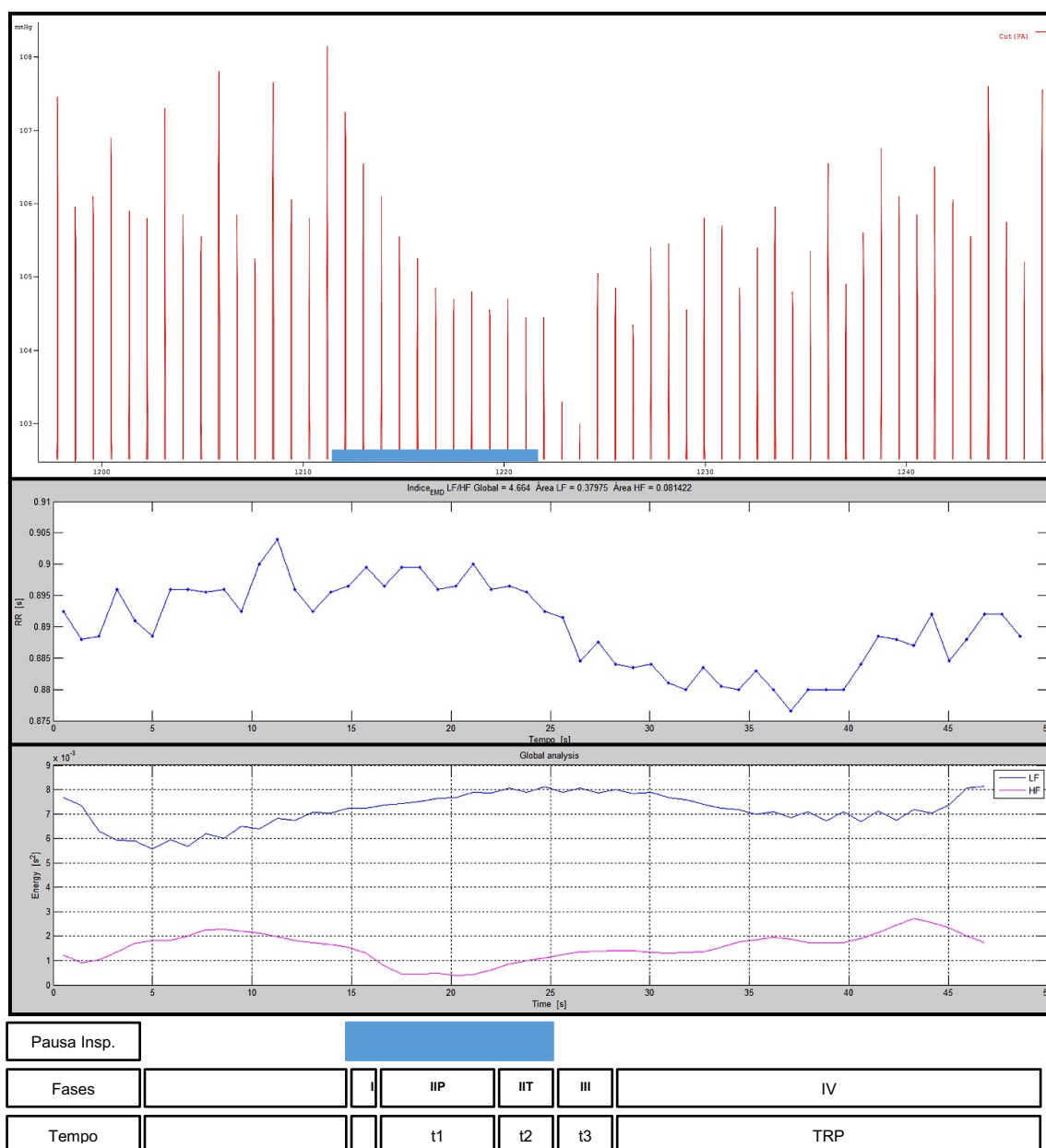


Figura 34. Pausa inspiratória, registo n.º2. Registo da pressão arterial sistólica, intervalo RR e análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, durante uma manobra da pausa inspiratória.

Doente do sexo masculino de 55 anos de idade, 1º registo. Admitido por choque séptico com falência múltipla de órgão em contexto de pneumonia nosocomial, apresenta neutropenia secundária à quimioterapia por leucemia mielomonocítica aguda M2. No momento do registo o doente encontrava-se sedoanalgesiado com midazolam e alfentanil, RASS -5, Ventilado em modalidade controlada com PEEP de 12 e FiO₂ de 70%, apresentava uma pressão de planalto de 21. Já sem aminas vasoativas, com débito cardíaco de 6.9 L/min e SvO₂ de 61% com lactato de 4.3 mmol/L.

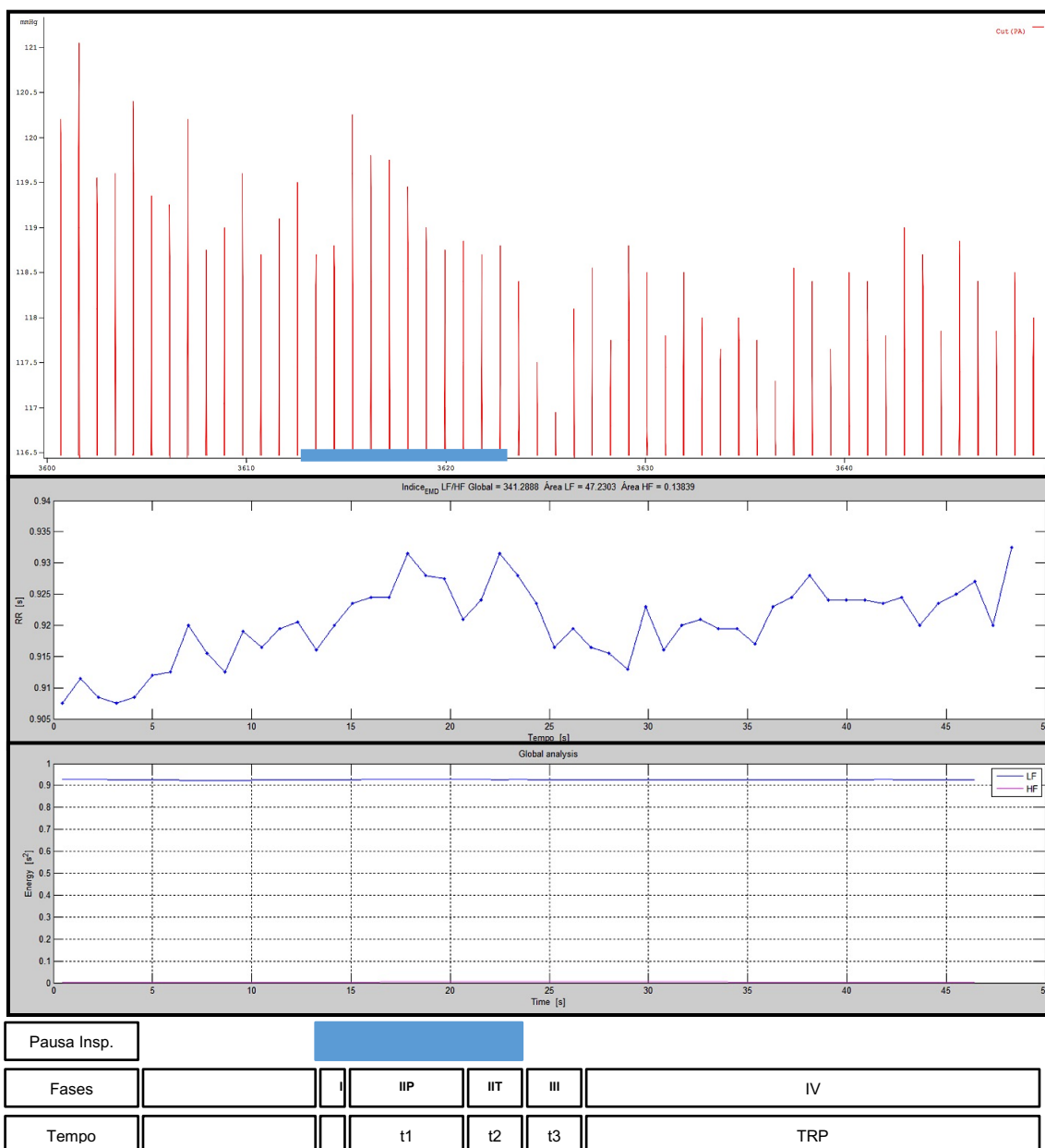


Figura 35. Pausa inspiratória, registo n.º3. Registo da pressão arterial sistólica, intervalo RR e análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, durante uma manobra da pausa inspiratória.

Doente do sexo masculino de 55 anos de idade, 2º registo. Admitido por choque séptico com falência múltipla de órgão em contexto de pneumonia nosocomial, apresenta neutropenia secundária à quimioterapia por leucemia mielomonocítica aguda M2. Este segundo registo ocorre após uma prova de volume a que o doente foi submetido, fez 500 mL de cristalóide em 15 minutos. O registo foi obtido 45 minutos após ter terminado a prova de volume. No momento do registo o doente encontrava-se igualmente sedoanalgesiado com midazolam e alfentanil, RASS -5, Ventilado em modalidade controlada com PEEP de 12 e FiO₂ de 70%, apresentava uma pressão de planalto de 22 cmH₂O. Sem aminas vasoativas, com débito cardíaco de 8.1 L/min e SvO₂ de 69% com lactato de 3.2 mmol/L. O doente faleceu dois dias depois deste segundo registo em choque séptico refratário.

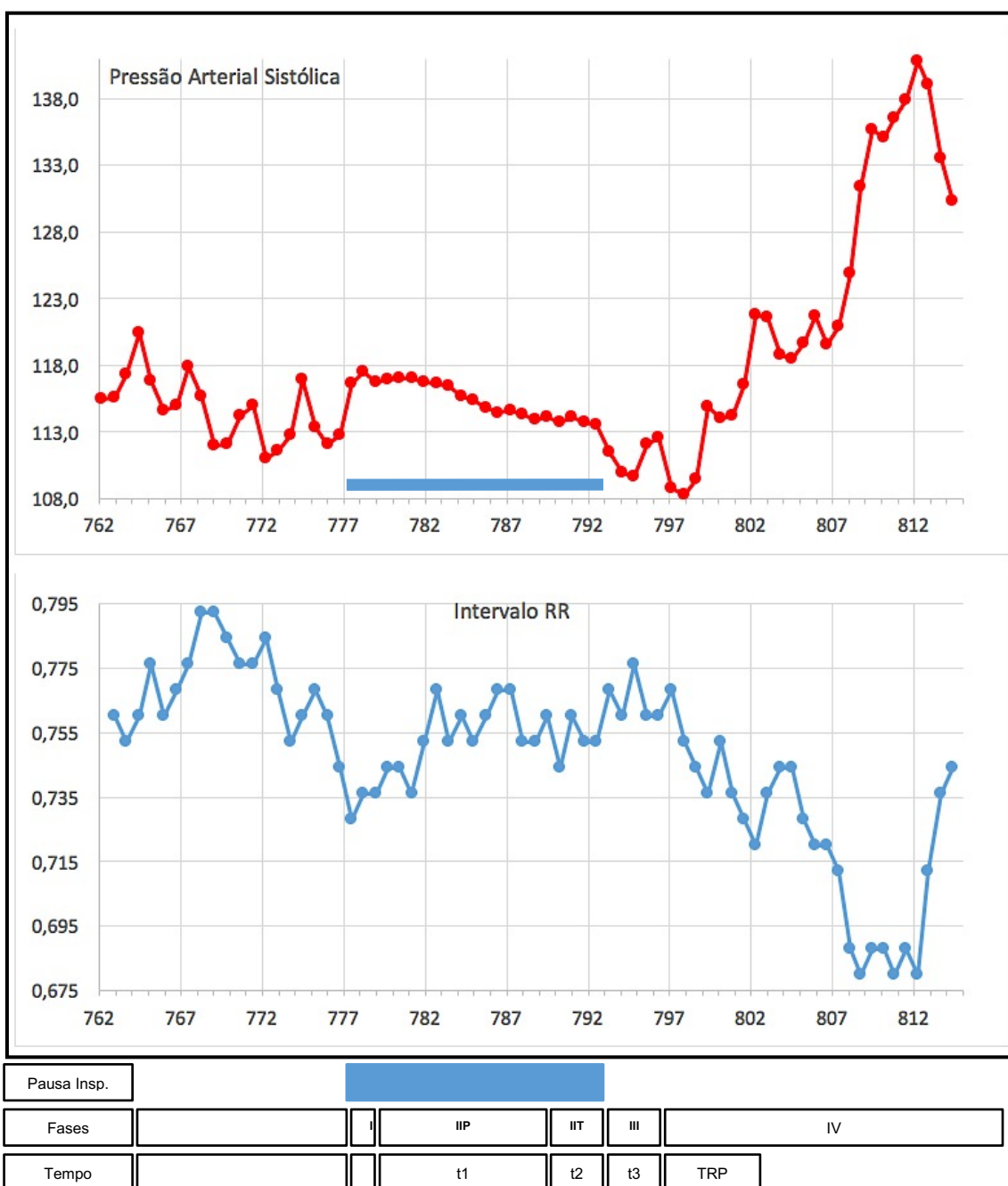


Figura 36. Pausa inspiratória, registo n.º4. Registo da pressão arterial sistólica, intervalo RR e análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, durante uma manobra da pausa inspiratória.

Doente do sexo feminino de 48 anos de idade, 1º registo. Admitida por choque séptico com falência múltipla de órgão em contexto de peritonite por perfuração de víscera oca. No momento do registo a doente encontrava-se sedoanalgesiado com midazolam e alfentanil, RASS -5, Ventilada em modalidade controlada com PEEP de 8 e FiO₂ de 50%, apresentava uma pressão de planalto de 19. Sob noradrenalina a 120 mcg/min, com débito cardíaco de 8.4 L/min e SvO₂ de 78% com lactato de 4.1 mmol/L.

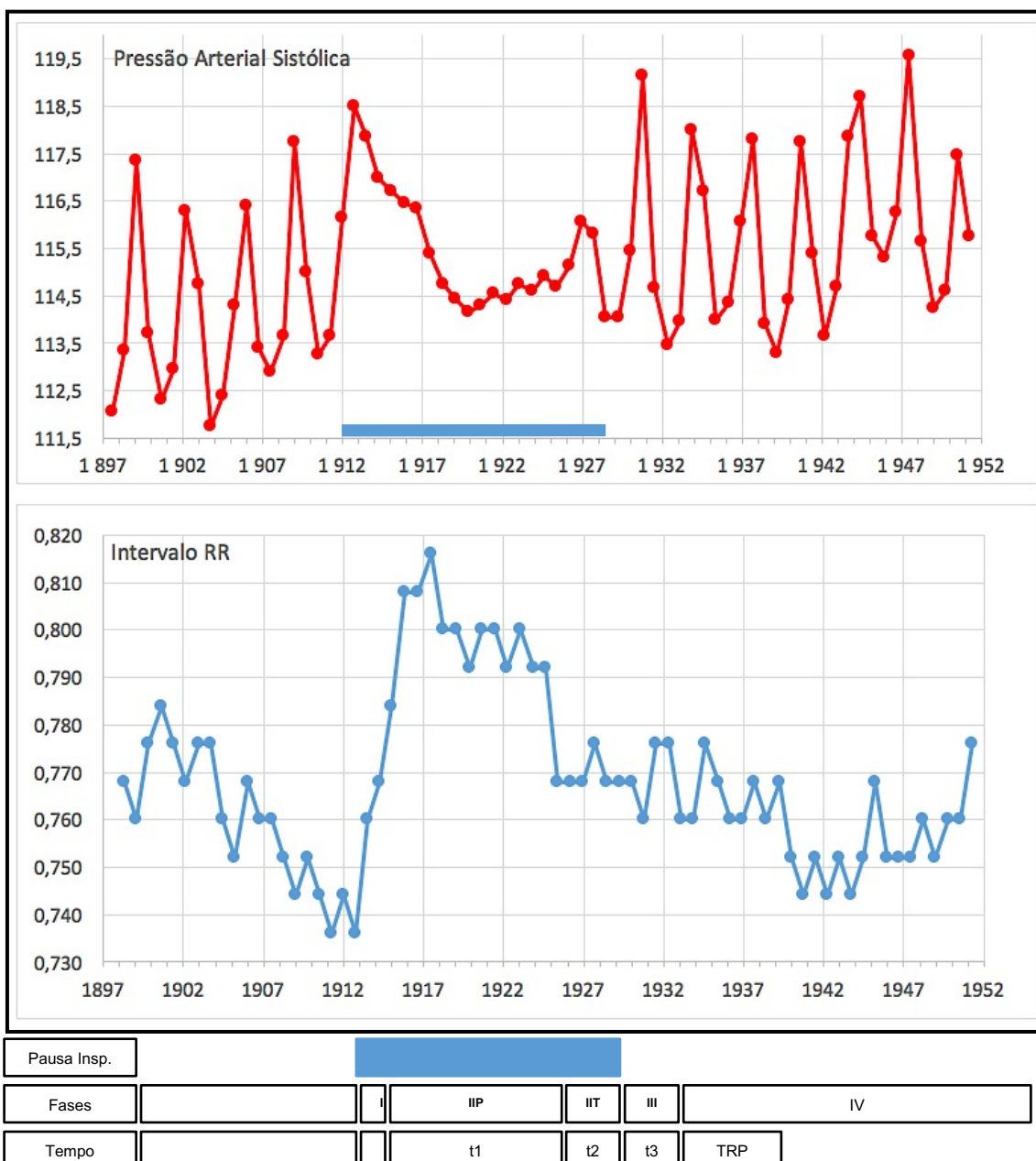


Figura 37. Pausa inspiratória, registo n.º5. Registo da pressão arterial sistólica, intervalo RR e análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, durante uma manobra da pausa inspiratória.

Doente do sexo feminino de 48 anos de idade, 2º registo. Admitida por choque séptico com falência múltipla de órgão em contexto de peritonite por perfuração de víscera oca. No momento do registo a doente encontrava-se sedoanalgesiado com midazolam e alfentanil, RASS -5, Ventilada em modalidade controlada com PEEP de 6 e FiO₂ de 45%, apresentava uma pressão de planalto de 18. Sem aminas vasoativas há cerca de 26 horas, com débito cardíaco de 7.1 L/min e SvO₂ de 71% com lactato de 1.2 mmol/L. A doente teve alta, por transferência para o Serviço de Cirurgia Geral, cinco dias após a realização deste registo.

4.3.5. Discussão

Esta metodologia original poderá ser muito útil nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos, principalmente com instabilidade hemodinâmica, pois é possível:

1. Durante a fase I e III, dependentes da pressão torácica, retirar ilações do estado da volemia dos doentes. A interação coração-pulmão, como preditor da resposta ao volume [117], tem sido utilizada nas últimas décadas com reprodutibilidade nos vários estudos efetuados [118], será necessário a padronização (duração e pressão atingida), adaptação e validação da manobra de pausa inspiratória, que tem uma duração muito reduzida e que submete o SNA a uma resposta de stress, bem como a definição dos métodos e modelos de análise da VFC a utilizar.
2. Durante a fase II precoce, testar a resposta vagal existente.
3. Durante a fase II tardia, testar o coeficiente α -adrenérgico. Caso ele não exista a hipótese que se coloca é que terá pouca eficácia o aumento de fármacos que atuarão sobre este tipo de recetores, quer seja pela sua saturação quer seja por um outro mecanismo que os impeçam de serem recrutados.
4. Durante a fase IV, no tempo de recuperação da pressão, testar o coeficiente β -adrenérgico, a hipótese que se coloca é que será um indicador de inotropismo, com o potencial de ser indicador do uso de fármacos que atuam neste tipo de recetores.

A ausência de uma fase I nítidas nos doentes submetidos a ventilação mecânica invasiva em pressão positiva, pode dever-se ao facto destes doentes estarem previamente submetidos a uma pressão torácica positiva e possivelmente apresentarem um volume vascular torácico recrutável inferior aos doentes em ventilação espontânea [119]; ou devido à pressão atingida ser inferior aos 40 cmH₂O recomendados durante a manobra de Valsalva e, desta forma o volume de sangue que mobilizamos para o ventrículo esquerdo não ser suficiente para condicionar modificações significativas da pressão arterial sistólica.

A interpretação da resposta do SNA através da modificação da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca, durante a manobra de Valsalva, poderá ser insuficiente; pois, como é documentado na figura 34 e 35, o registo dos artefactos são muito semelhantes, incluindo a ausência do coeficiente α -adrenérgico, mas a energia da banda LF e HF, medida pelo método tempo-frequência da transformada de Hilbert-Huang, bem como a evolução da resposta das mesmas ao longo da manobra revelam uma resposta muito diferente por parte do SNA.

A sua implementação encontra-se condicionada, tal como as outras metodologias de avaliação do SNA em ambiente de cuidados intensivos, devido aos múltiplos estímulos externos existentes nas Unidades, bem como à multiplicidades de variáveis a que os doentes estão submetidos e que modificam a resposta autonómica, como por exemplo: o grau e tipo de sedação e analgesia, os parâmetros de ventilação mecânica a que o doente está submetido, o tipo e dose de amins vasoativas, modificações do sistema gastrointestinal, presença de febre ou dor, patologia prévia, entre outros. Uma das

formas possíveis de ultrapassar estes fatores confundentes é, tal como com os outros dispositivos de monitorização hemodinâmica, relativizar o valor ou resposta isolada a um estímulo, mas valorizar a modificação do sinal, secundária à capacidade de resposta perante uma alteração terapêutica ou a um estímulo provocatório.

4.3.6. Conclusão

A manobra da pausa inspiratória revela um grande potencial como teste do SNA nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos e submetidos a ventilação mecânica invasiva em pressão positiva sem estímulo respiratório.

A manobra, bem como os métodos ou modelos de monitorização do Sistema Nervoso Autónomo têm de ser padronizados.

Existe necessidade de se implementar a monitorização contínua, e em tempo real, do Sistema Nervoso Autónomo nas Unidades de Cuidados Intensivos, com métodos que avaliem modificações do sinal biológico num espaço temporal muito reduzido, como é exemplo a transformada de Hilbert-Huang.

A interpretação através desta manobra, da volemia, da resposta vagal, da resposta α e β -adrenérgica dos doentes críticos, têm de ser validada em estudos prospetivos.

4.4. Monitorização de eventos

A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca, como metodologia para estudo do Sistema Nervoso Autónomo, com os métodos do tempo ou da frequência, permite ter a noção do seu comportamento global durante um determinado período de tempo, em regra cinco minutos quando se utiliza a transformada rápida de Fourier, mas não consegue individualizar os fenómenos de curta duração nem as intervenções terapêuticas pontuais que possam ocorrer.

Na figura 38, apresenta-se a variabilidade da frequência cardíaca de um doente durante o período de 300 segundos. Neste registo é possível observar que o mesmo apresenta três períodos com características distintas, com cerca de 100 segundos cada um.

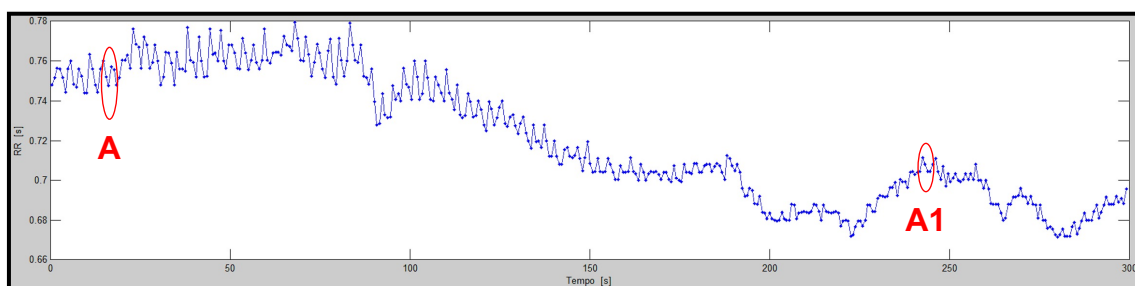


Figura 38. Tacograma com duração de 300 segundos de um doente do sexo masculino de 52 anos de idade internado por choque séptico no contexto de uma doença invasiva a *Streptococcus pneumoniae*. No momento do registo o doente encontrava-se sedado e analgesiado com midazolam e fentanil, com RASS -5. Ventilado em modalidade controlada com PEEP de 10 e FiO₂ de 60% com pressão de planalto de 25 cmH₂O. Sob noradrenalina a 10 mcg/min. Não foi possível associar nenhuma intervenção à alteração verificada no registo da variabilidade da frequência cardíaca.

Ao analisarmos este conjunto de sinal no domínio da frequência pelo modelo autorregressivo, figura 39.a, ficamos com a noção que estamos na presença de um sinal estável, com um pico na banda HF nos 0.33 Hz que corresponde aos artefactos assinalados no tacograma pela letra A e que correspondem à frequência respiratória de 20 cpm programada no ventilador. Na figura 39.b, é feita a análise do mesmo sinal, mas pelo método tempo-frequência de Burg; conseguimos diferenciar que nos primeiros 100 segundos o poder da banda VLF e LF é quase inexistente; no intervalo 100 a 200 segundos, o poder da banda LF tem picos muito marcados e, nos últimos 100 segundos do registo o poder da banda HF quase que é residual, estando de acordo com o amortecimento dos artefactos assinalados pela letra A1 no tacograma da figura 38. Utilizando a transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, figura 39.c, conseguimos ver a energia da banda LF e HF ao longo do registo, e verificar que inicialmente existe um equilíbrio entre a energia de ambas as bandas, na parte intermédia temos um aumento marcado da energia da banda LF e, no final do registo, apesar de manter o seu predomínio, houve uma redução de energia de ambas as bandas, mas mais acentuada na banda LF.

Por último, apresenta-se na figura 39.d o rácio do poder LF/HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência. Como este gráfico espelha uma razão entre duas variáveis, a sua interpretação tem de ser cautelosa, e feita em conjugação com a análise individual do poder de ambas as bandas, pois o mesmo valor poderá ser obtido pela redução do poder de ambas as bandas e a modificação do rácio poderá ser secundária a modificações recíprocas das bandas avaliadas [105].

Com base na colheita de dados efetuada para o estudo “Avaliação do sistema nervoso autónomo pela monitorização da variabilidade da frequência cardíaca em ambiente de cuidados intensivos. Comparação de métodos”, foram selecionados os períodos de registo em que existia alguma modificação de sinal, provocadas por manobras ou intervenções terapêuticas, bem documentadas no contexto temporal.

Desta forma, foi possível obter registo de: trocas de seringas de amins vasoativas, hipotensão associada à administração da metoclopramida, modificação da programação da frequência respiratória, registo de períodos de tosse, registo de períodos de aspiração de secreções com sonda endotraqueal e um evento de morte.

Na maioria dos episódios, o registo de manobras ou de intervenções terapêuticas é dificultado pela interferência de sinal a elas associadas. O exemplo mais típico é a tosse, durante o qual o sinal eletrocardiográfico é afetado pelos movimentos do doente, impossibilitando a sua análise. Outro exemplo, documentada na troca de seringas com hipertensão, que impossibilita a análise do sinal biológico, deve-se ao aparecimento de arritmias, quer sejam extrassístoles ou fibrilhação auricular paroxística.

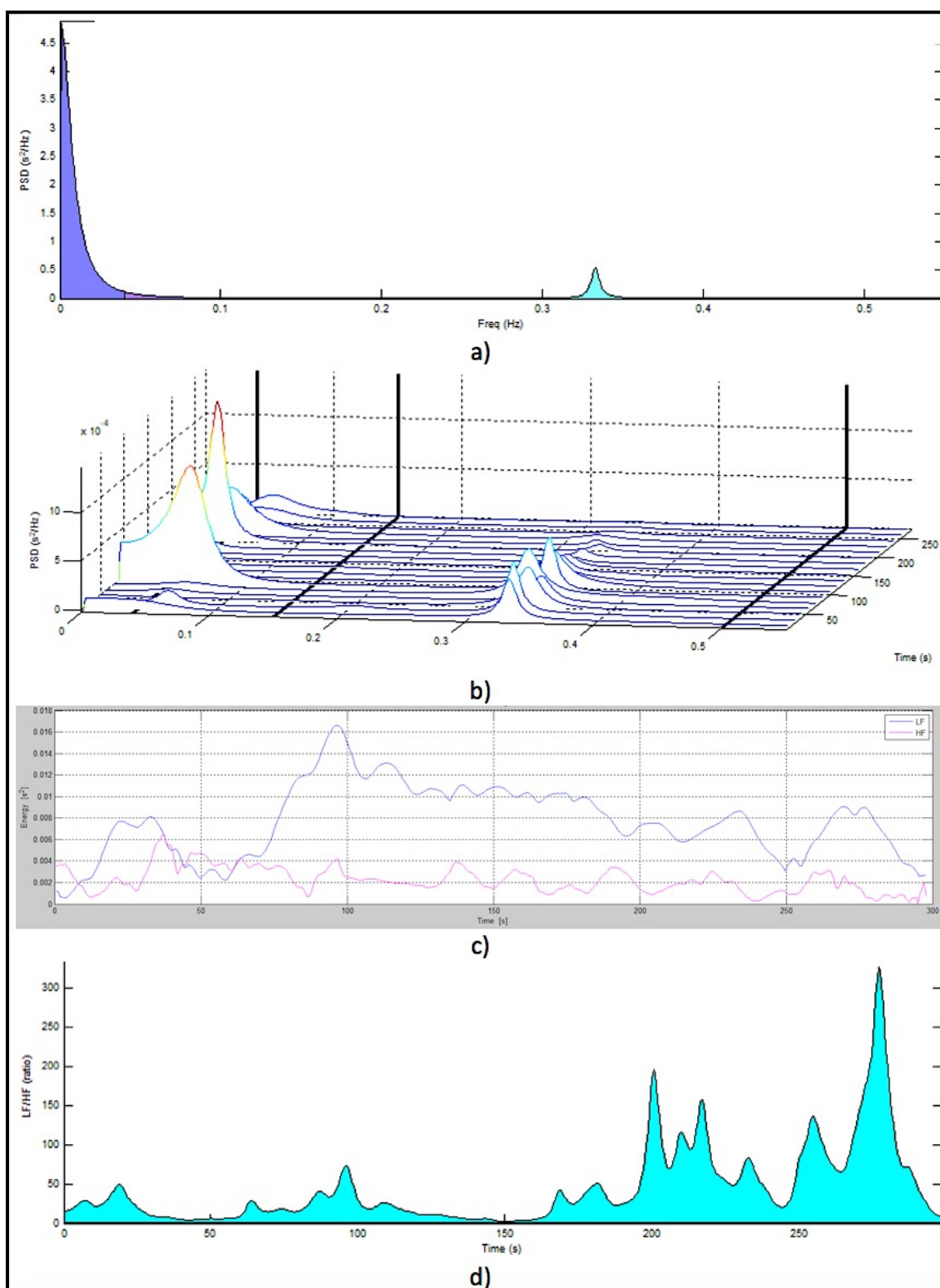


Figura 39. Análise do tacograma da figura 38; a) pelo modelo autorregressivo no domínio da frequência; b) pelo método de Burg no domínio tempo-frequência; c) pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência e d) rácio do poder LF/HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência.

4.4.1. Aminas vasoativas – troca de seringas

Uma rotina nas Unidades de Cuidados Intensivos é a troca de seringas das aminas vasoativas, apesar dos cuidados tidos durante este procedimento, com o desdobramento da dose nos doentes mais instáveis, deparamo-nos por vezes com situações em que o doente fica hipotenso, quando termina o conteúdo da seringa das aminas vasoativas e, outras em que faz picos de hipertensão arterial, após a troca das seringas das aminas vasoativas por bolus inadvertido do fármaco.

Durante os procedimentos de trocas de aminas vasoativas, na presença do barorreflexo íntegro, seria de esperar, em primeira mão que, secundário a um aumento do valor da pressão arterial, houvesse uma resposta em bradicardia ou, quando existisse um período de hipotensão existisse uma resposta em taquicardia. Porém, nos exemplos apresentados de seguida, os doentes encontram-se desprovidos desta resposta adaptativa intrínseca, sendo este um dos motivos pelo qual necessitam de administração extrínseca de aminas vasoativas e, em ambos os exemplos apresentados observamos uma resposta paroxística.

Resumo do caso clínico: doente do sexo masculino de 42 anos de idade, com SIDA, admitido por choque séptico com falência múltipla de órgão em contexto de endocardite da válvula mitral. Sedado e analgesiado com midazolam e fentanil, RASS -5, ventilado em modalidade controlada com PEEP de 6 e FiO₂ de 50%, pressão de planalto de 14 cmH₂O, sob noradrenalina a 46 mcg/min. O doente faleceu em choque séptico refratário dois dias após este registo.

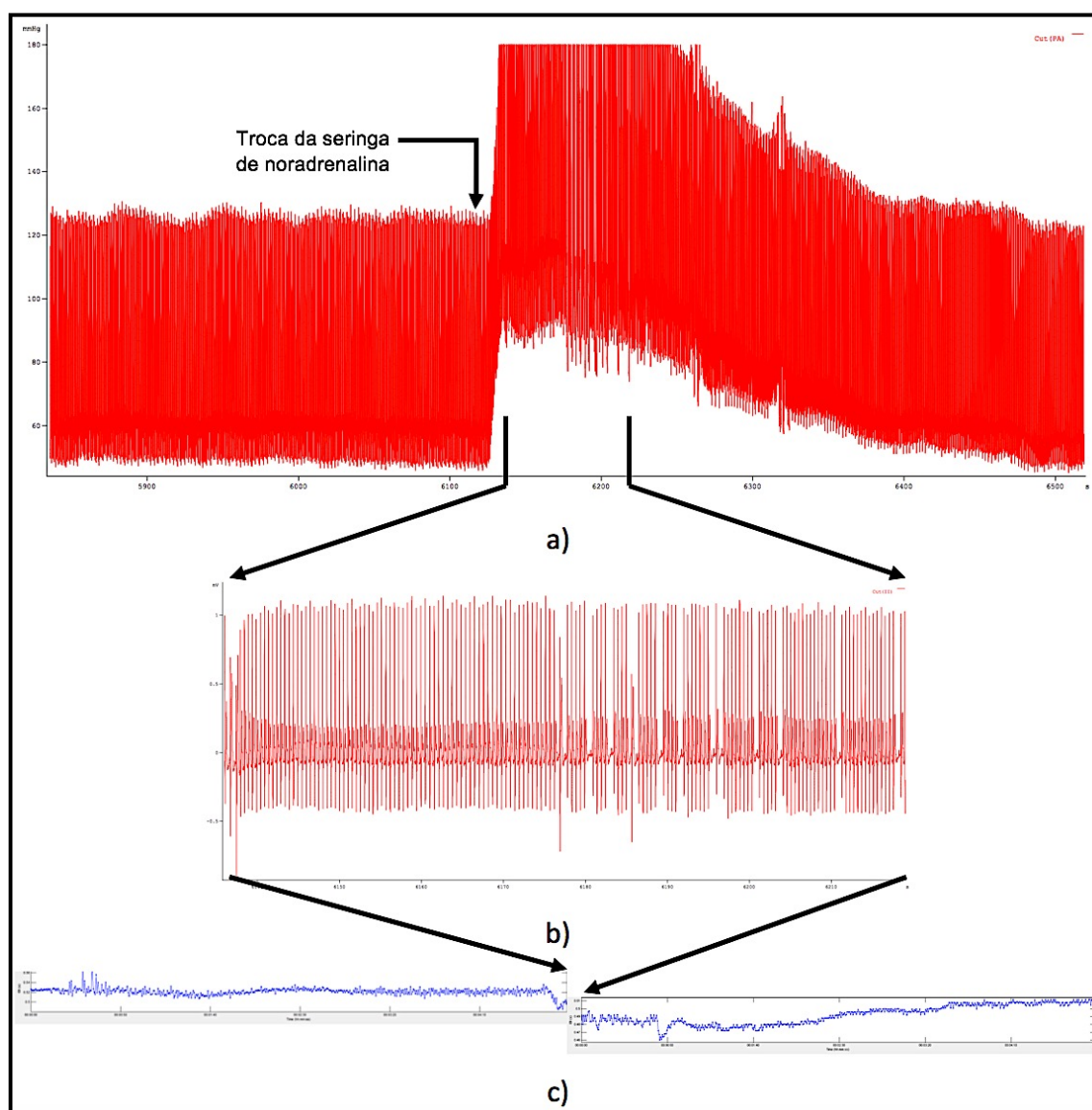


Figura 40.

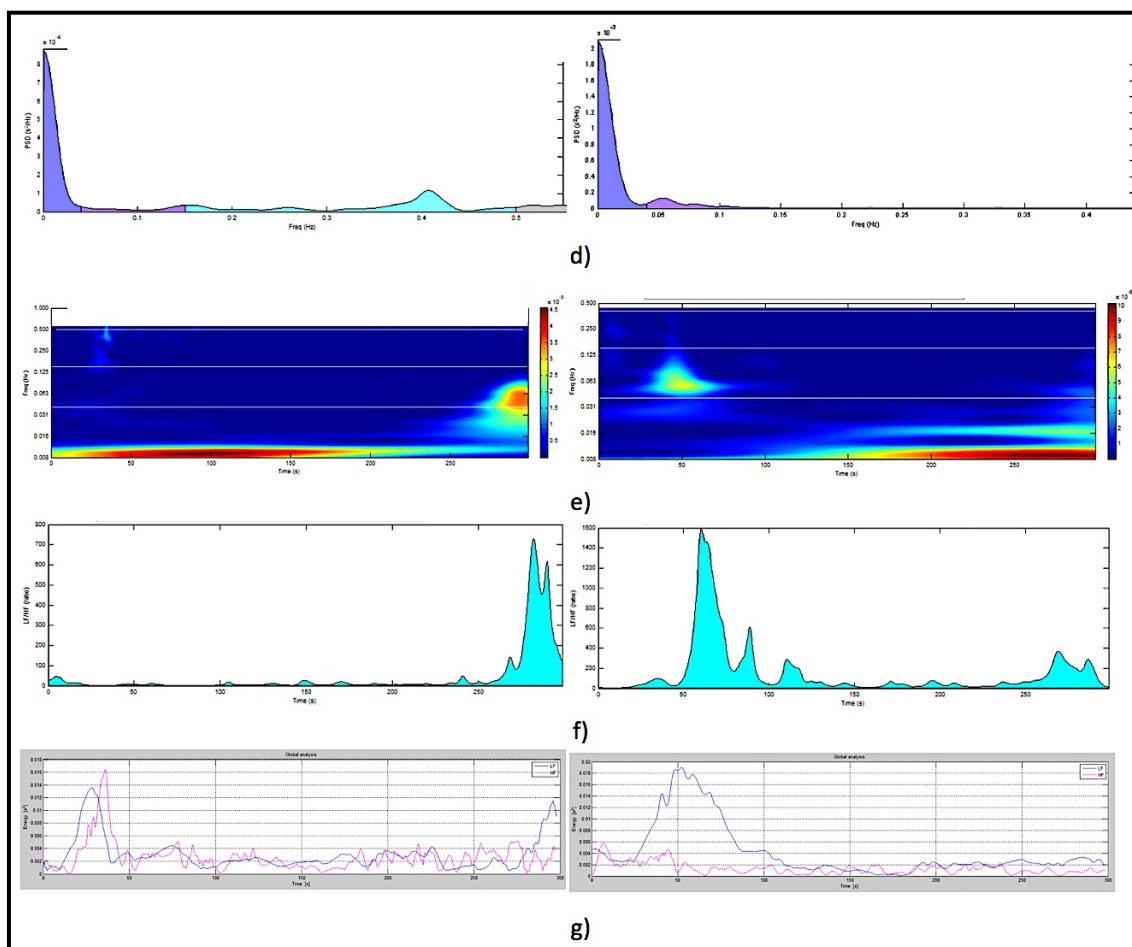


Figura 40 (cont.). Troca de seringa de noradrenalina; a) com resposta hipertensiva e b) extrassístoles supraventriculares frequentes; c) tacograma, com o corte do período das extrassístoles; d) análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo método de Welch no domínio da frequência; e) espectrograma do poder das bandas pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência; f) rácio entre o poder das bandas LF/HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência e g) análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência.

Pelo registo verificamos que após a troca de seringa de noradrenalina o doente fez um pico hipertensivo; todavia, ao invés da bradicardia que normalmente acompanha estes picos, o doente desenvolve taquicardia. Este mesmo facto é concordante com o aumento marcado do rácio LF/HF, secundário ao aumento marcado do poder da banda LF.

Resumo do caso clínico: Doente do sexo masculino de 37 anos de idade, hábitos de toxicodependência endovenosa no passado com hepatite C crónica. Internado na sequência de paragem cardiorrespiratória em contexto de choque distributivo com falência múltipla de órgão secundária a pancreatite aguda. Sedado e analgesiado com midazolam e fentanil com RASS -5, ventilado em modalidade controlada com PEEP 6, FiO₂ de 50% e pressão de planalto de 23 cmH₂O, sob perfusão de noradrenalina a 150 mcg/min, sob técnica contínua de substituição renal. O doente faleceu no dia seguinte ao registo da figura 41.

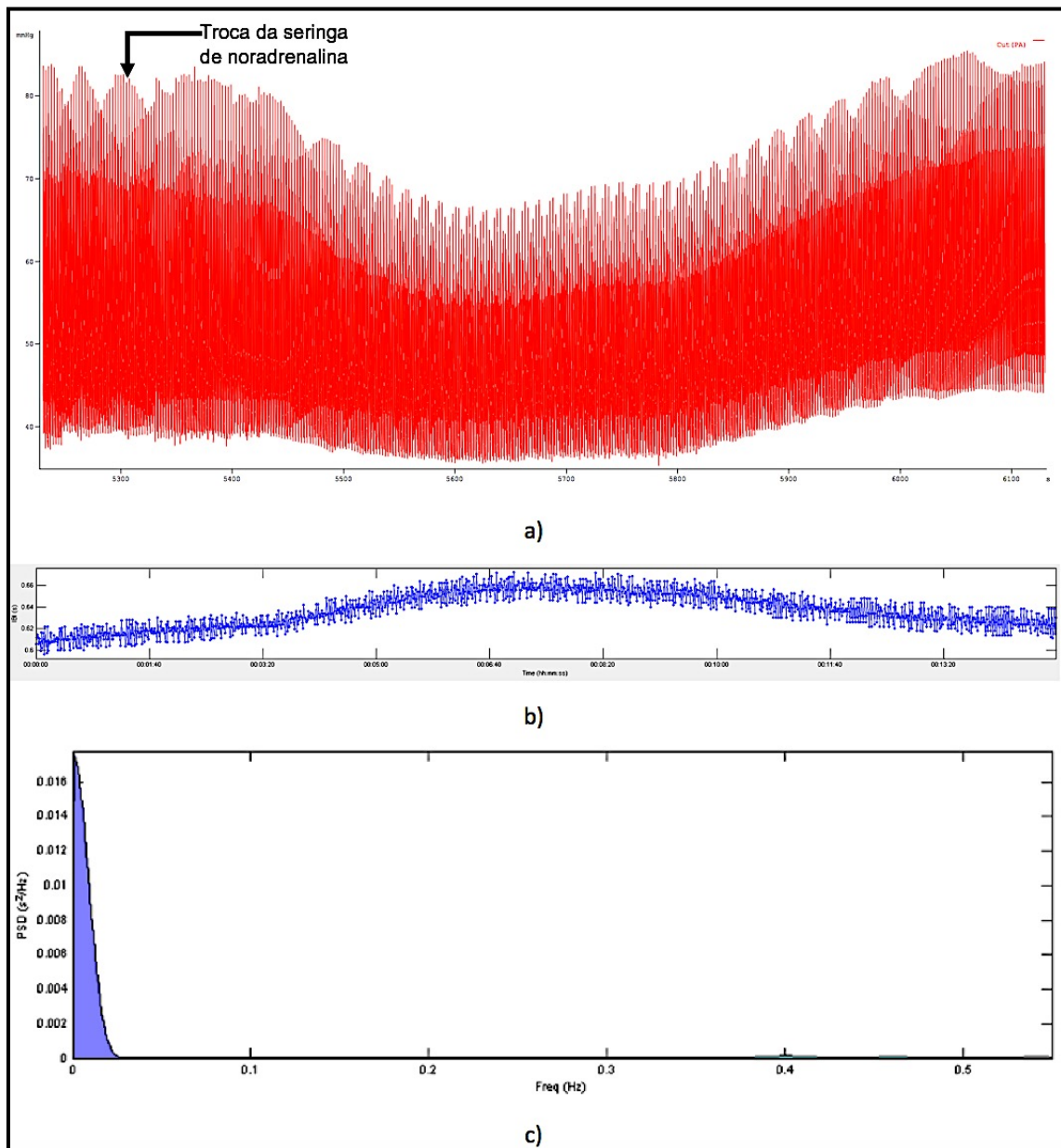


Figura 41.

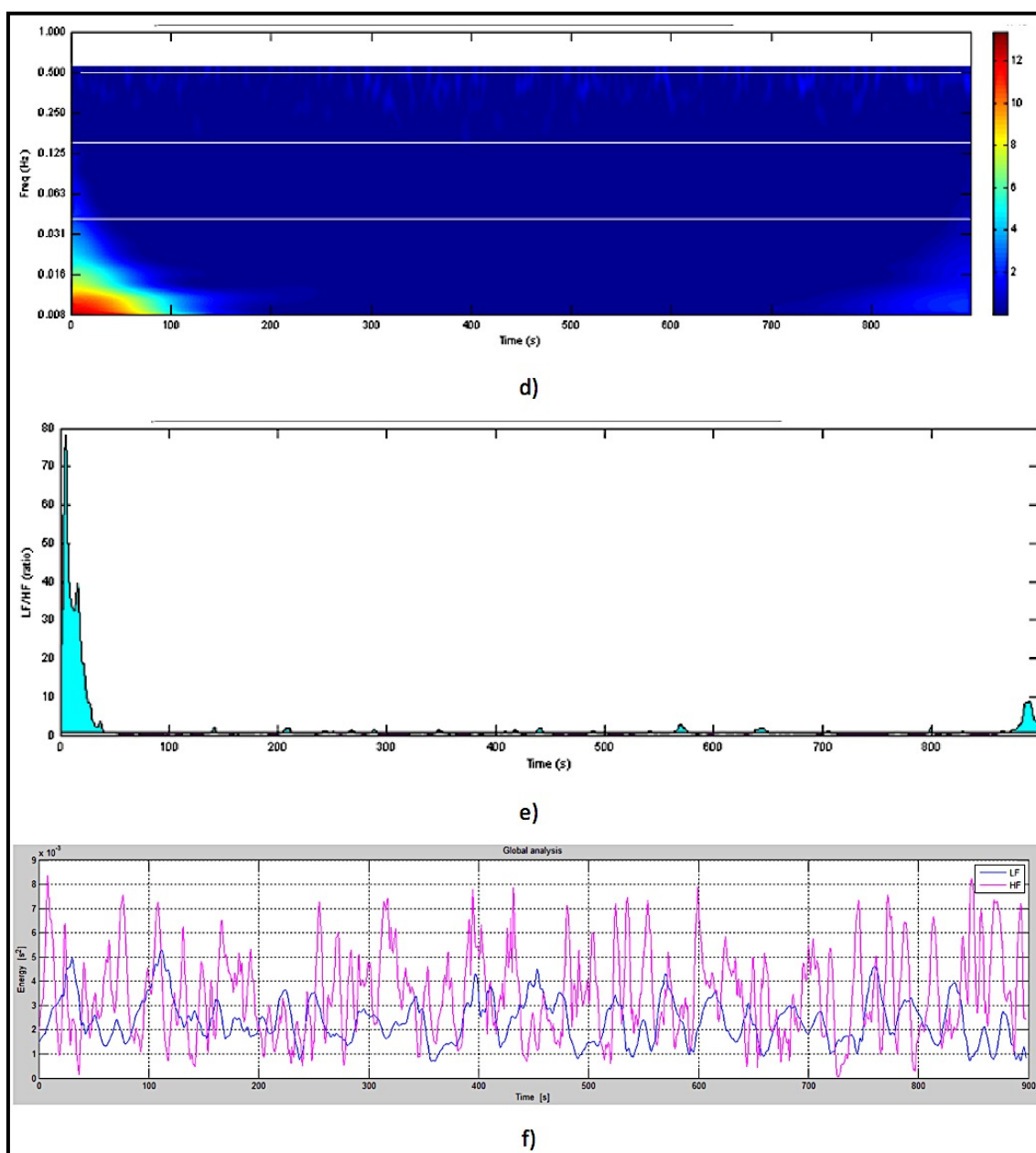


Figura 41 (cont.). Troca de seringa de noradrenalina; a) com hipotensão; b) tacograma; c) análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo método de Welch no domínio da frequência; d) espectrograma do poder das bandas pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência; e) rácio entre o poder das bandas LF/HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência e f) análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência.

Neste exemplo conseguimos observar que após a troca de seringa de noradrenalina o doente apresenta um período de hipotensão arterial. Na análise no domínio da frequência pelo método de Welch, observamos um pico na banda VLF e um pico de reduzidas dimensões na banda HF, na frequência 0.4 Hz que corresponde à frequência respiratória de 24 cpm programada no ventilador. Na análise espectral observamos uma ausência de poder em qualquer banda e na análise do rácio entre o poder das bandas LF/HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência, observamos uma linha reta no valor de 1, que traduz o equilíbrio entre as bandas; mas, na análise da

variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência, verificamos que a energia de ambas as bandas é muito baixa, $<8 \times 10^3$; podemos pois inferir que a instabilidade hemodinâmica deste doente se deve a uma inadequação da resposta do Sistema Nervoso Autónomo por “atonía”.

Uma redução da sensibilidade do barorreflexo, encontra-se associada a pior prognóstico e a um aumento da mortalidade em diversas patologias, incluindo nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos [120-122]. Todavia, o seu valor preditivo varia em função do método de cálculo utilizado [123].

O estudo da sensibilidade do barorreflexo já foi aplicado como ferramenta preditora da resposta aos inibidores das fosfodiesterases nos doentes com insuficiência cardíaca [124] e, encontra-se documentado que a perfusão da dobutamina diminui a sensibilidade do barorreflexo [125]. Níveis elevados de noradrenalina atenuam igualmente a resposta da VFC à estimulação vagal [126], desconhecendo-se se a sua administração exógena tem o mesmo efeito.

Uma hipótese de trabalho, nos doentes que apresentam uma resposta anómala durante a troca de seringas, será estudar a resposta do sistema nervoso autónomo durante a manobra da pausa inspiratória, de forma a identificar se o problema reside: na volemia, fase I e III que depende da pressão torácica; no estímulo vagal, fase II precoce; no défice α -adrenérgico, na fase II tardia; ou, por deficit β -adrenérgico, na fase IV.

4.4.2. Administração de terlipressina

Caso clínico: Doente do sexo masculino de 37 anos de idade, hábitos de toxicod dependência endovenosa no passado com hepatite C crónica. Internado na sequência de paragem cardiorrespiratória em contexto de choque distributivo com falência múltipla de órgão secundária a pancreatite aguda. Sedado e analgesiado com midazolam e fentanil com RASS -5, ventilado em modalidade controlada com PEEP 6, FiO₂ de 50% e pressão de planalto de 23 cmH₂O, sob perfusão de noradrenalina a 150 mcg/min, sob técnica contínua de substituição renal. Por choque séptico refratário foi administrada 1 mg, em bolus, de terlipressina.

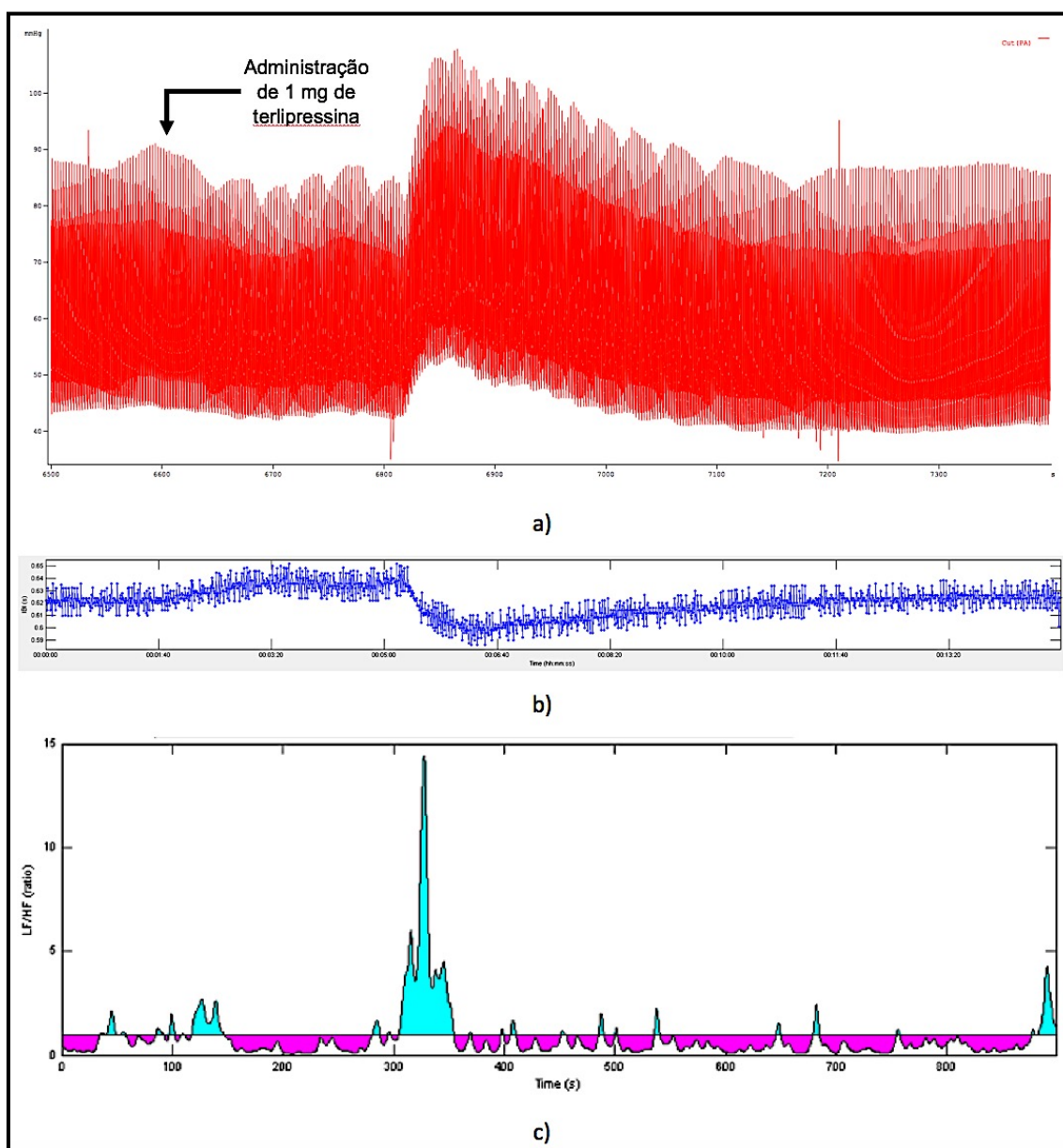


Figura 42.

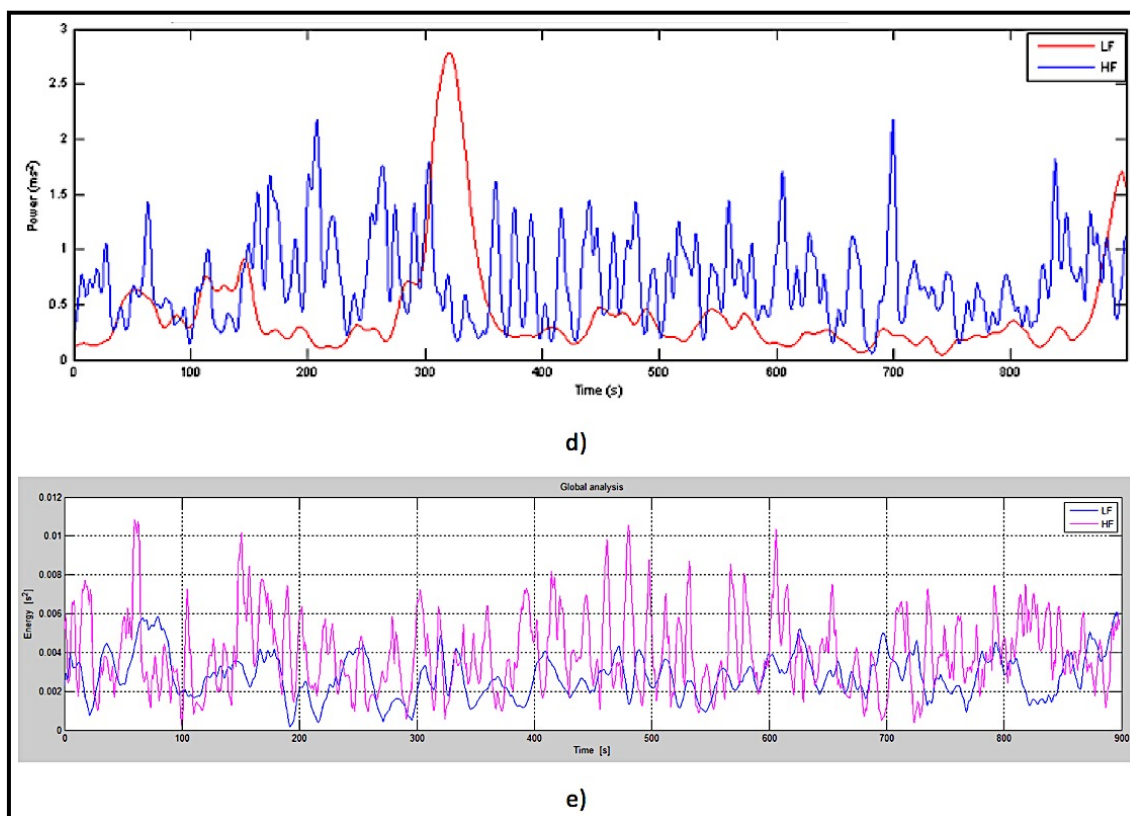


Figura 42 (cont.). Administração de 1 mg de terlipressina; a) pico hipertensivo após a sua administração; b) tacograma; c) rácio entre o poder das bandas LF/HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência; d) análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência e e) análise da variabilidade da frequência cardíaca pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência.

Este registo foi efetuado no mesmo doente reportado na figura 41; e, a administração em bolus de 1 mg de terlipressina foi feita passados 500 segundo do fim do tacograma da figura 41.a).

Observamos, após a administração deste fármaco, um pico hipertensivo acompanhado de taquicardia e, este pico é acompanhado de um pico no rácio entre o poder das bandas LF/HF, conseguido através do de um pico do poder da banda LF, documentado pelo método tempo-frequência da transformada de Wavelet.

Destaca-se que este pico não foi identificado pela transformada de Hilbert-Huang, mais uma vez se destaca a importância de ser padronizada a metodologia da monitorização do Sistema Nervoso Autónomo, já que estes interpretam o sinal biológico através de metodologias diferentes.

Este é o primeiro registo, que tenho conhecimento, da descrição das alterações do Sistema Nervoso Autónomo provocadas pela administração de terlipressina em doentes em choque séptico.

Estão publicadas as alterações autonómicas provocadas pela administração de terlipressina em doentes com hemorragia digestiva alta secundária a rotura de varizes esofágicas [127]. Esta avaliação foi efetuada pela análise da variabilidade da frequência

cardíaca pela transformada rápida de Fourier em registos de ECG com 30 minutos de duração antes, e após a administração de terlipressina. As alterações observadas, com significado estatístico foram um aumento do SDANN e LF e uma redução de SDNN, pNN50 e HF.

No exemplo da figura 42, também identificamos um aumento do poder da banda LF, mas de forma transitória, cerca de 60 segundos. Existem todavia múltiplos mecanismos envolvidos na resposta à terlipressina nos doentes com hemorragia digestiva e insuficiência hepática, já que a dose administrada é muito superior aos doentes em choque séptico e não se registam, em norma, picos de hipertensão arterial.

4.4.3. Hipotensão associada à metoclopramida

Caso clínico: Doente do sexo masculino de 62 anos de idade, com antecedentes de fibrilhação auricular paroxística e hipertensão arterial. Medicado em ambulatório com amiodarona e iECA. Admitido na UUM por choque séptico em contexto de pneumonia. Sedado e analgesiado com midazolam e fentanil, com RASS -5. Ventilado em modalidade controlada com PEEP de 14, FiO₂ de 70% e pressão de planalto de 24 cmH₂O. Com perfusão de noradrenalina a 26 mcg/min. No segundo 380 do registo foi administrada 10 mg por via endovenosa de metoclopramida, tendo-se registado um período de hipotensão autolimitado, de curta duração, ao segundo 400. Não foi efetuada nenhuma alteração do ritmo, nem substituição, da noradrenalina em curso.

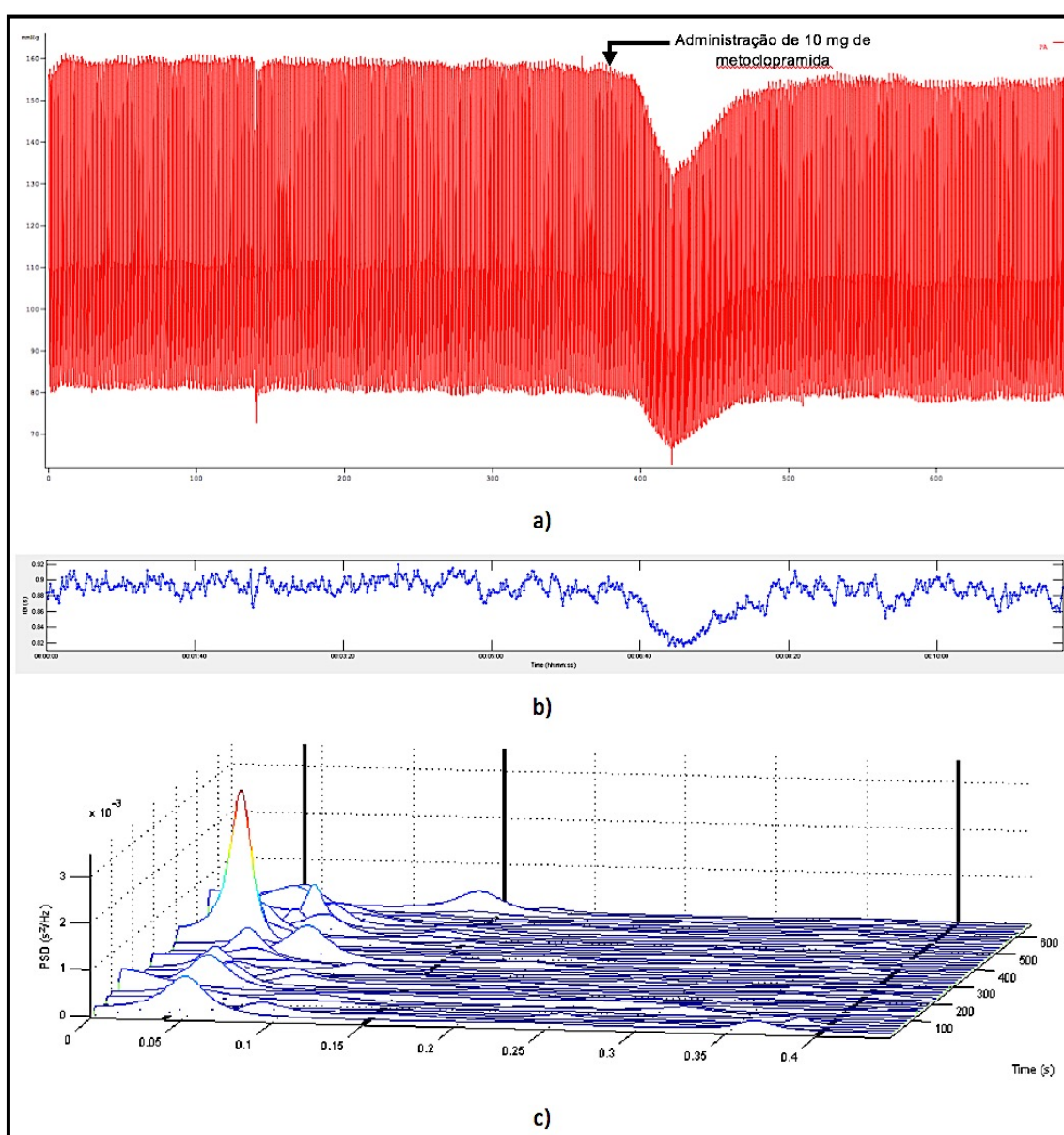


Figura 43.

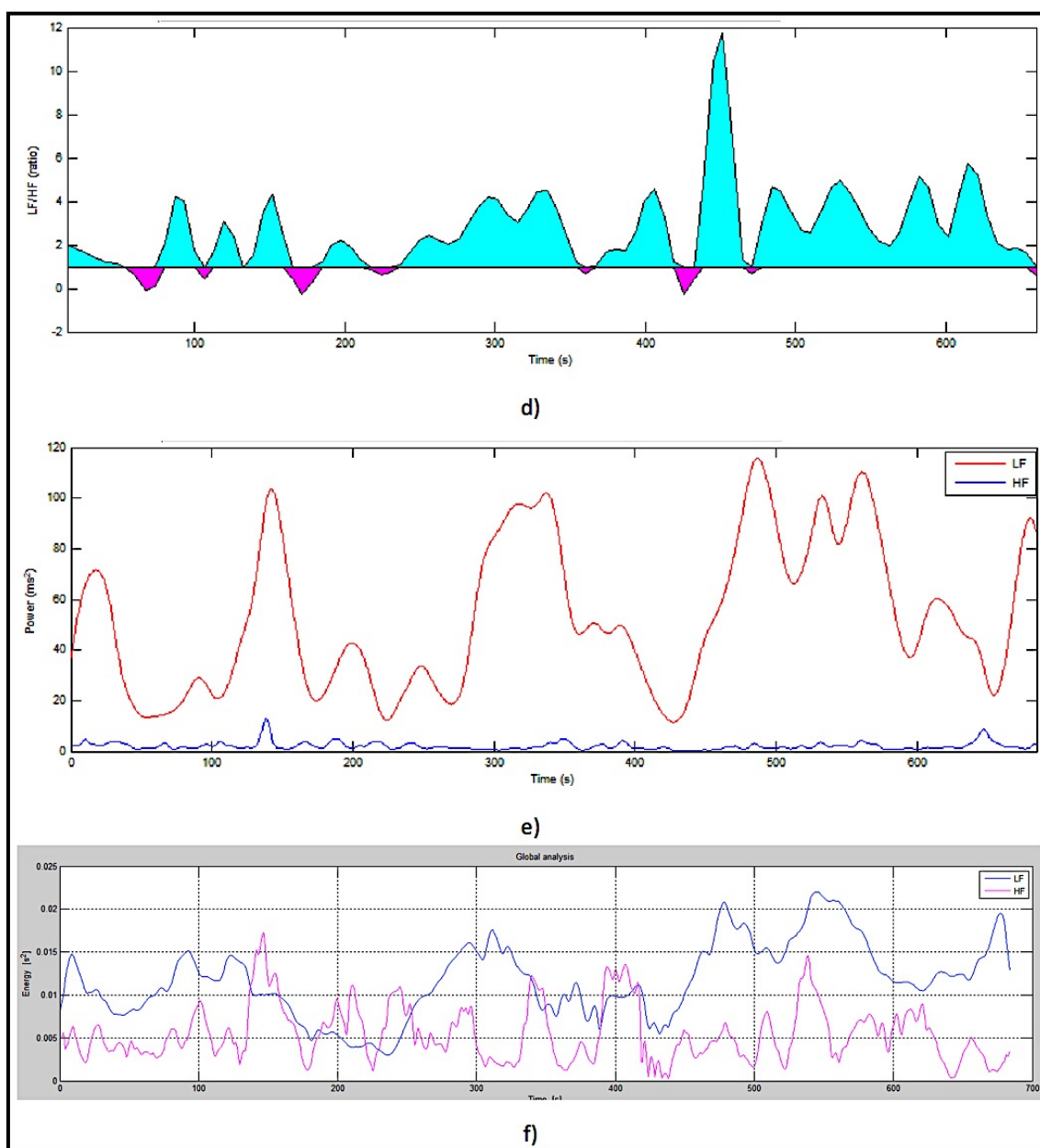


Figura 43 (cont.). Administração de 10 mg de metoclopramida; a) hipotensão associada à administração da metoclopramida; b) tacograma; c) análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo método de Burg no domínio tempo-frequência; d) rácio entre o poder das bandas LF e HF pelo método de Burg no domínio tempo-frequência; e) poder das bandas LF e HF pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência e f) poder das bandas LF e HF pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência.

No registo verificamos que, cerca de 20 segundos após a administração da metoclopramida, o doente desenvolve um período de hipotensão com cerca de um minuto de duração; a acompanhar este episódio fica com taquicardia por provável modulação simpática, já que se regista um pico no poder da banda LF pelos vários métodos utilizados. O rácio LF/HF também apresenta neste momento o seu maior valor.

A metoclopramida é um antagonista dos recetores da dopamina D2, existindo estes em elevado número no núcleo do trato solitário, local das aferências do nervo vago [128]. Numa publicação recente [129], é sugerida que a administração de metoclopramida aumenta a modulação simpática, com um aumento do rácio LF/HF, mas sem alterar a frequência cardíaca, pelo que o seu efeito na modulação autonómica, a existir, será modesto [130].

A hipotensão arterial associados à administração da metoclopramida foi pela primeira vez publicada na literatura médica em 1974, e a justificação para as alterações hemodinâmicas associadas ao fármaco são múltiplas: efeito cardíaco direto, bloqueio dos autorrecetores pré-sinápticos com aumento da libertação das catecolaminas, aumento dos neurotransmissores colinérgico ou bloqueio do recetor 5-hidroxitriptamina [131].

Este é o primeiro registo, em que se faz o estudo do Sistema Nervoso Autónomo durante um período de hipotensão associado à metoclopramida.

4.4.4. Frequência respiratória

Caso clínico: Doente do sexo masculino de 85 anos de idade, vítima de acidente de viação do qual resultou trauma de crânio com hematoma subdural sem efeito de massa, hipodensidade protuberancial e hemorragia tetraventricular, fratura da clavícula e arcos costais à esquerda com pneumotórax drenado, contusão esplénica e fratura da tíbia e perónio à esquerda.

Sedado e analgesiado com midazolam e fentanil, RASS -5. Ventilado em modalidade controlada com a demonstração dos ajustes iniciais dos parâmetros ventilatórios para obter um CO_2 entre 35 a 40 mmHg. Sem aminas vasoativas. Sem outra falência de órgão associada. Transferido para o hospital da área de residência após 12 dias de internamento.

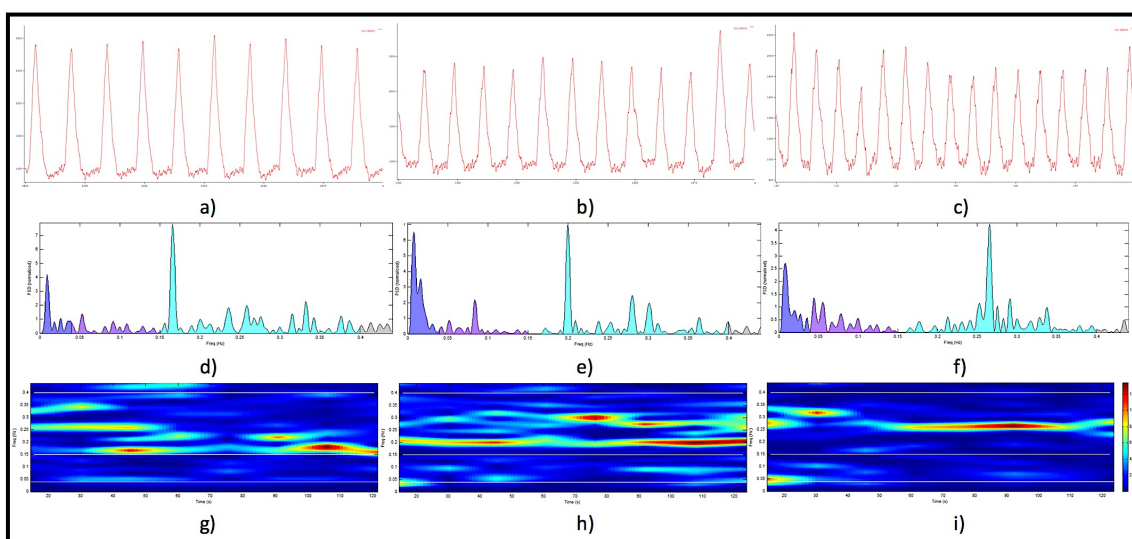


Figura 44. Análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo modelo de Lomb-Scargle no domínio da frequência (d a f) e espectrograma da análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (g a i), em função da frequência respiratória do doente; a) doente ventilado em volume controlado com volume corrente de 580 mL e FR de 10 cpm, com pressão de pico de 25 cmH₂O e pCO_2 de 45 mmHg; b) doente ventilado em volume controlado com volume corrente de 500 mL e FR 12 cpm, com pressão de pico de 22 cmH₂O e pCO_2 de 42 mmHg; c) doente ventilado em volume controlado com volume corrente de 400 mL e FR 16 cpm, com pressão de pico de 16 cmH₂O e pCO_2 de 37 mmHg. Os registos são resultantes de cortes efetuados num registo contínuo com 15 minutos de duração.

Como é possível observar na figura 44, na análise da VFC pelo modelo de Lomb-Scargle, o pico da banda HF acompanha a mudança da frequência respiratória programada no ventilador, tal como verificamos na frequência da intensidade máxima da energia na banda HF no espectrograma da análise da VFC pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência.

O pico da banda HF reflete a arritmia sinusal respiratória, sendo resultante de múltiplos mecanismos, estiramento de recetores pulmonares, estiramento dos barorreceptores, reflexo atrial e interação direta nos centros medulares cardiovasculares [132]. A

influência do volume corrente e do padrão respiratório terá repercussão na arritmia sinusal respiratória em função do tónus parassimpático presente em cada doente [133]; todavia existe grande controvérsia sobre o padrão da arritmia sinusal existente durante a ventilação mecânica invasiva [134].

Tabela 25. Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência (LSDF) e pelo método de Lomb-Scargle no domínio tempo-frequência (LSTF) em função da frequência respiratória do doente

	Frequência respiratória 10 cpm	Frequência respiratória 12 cpm	Frequência respiratória 16 cpm
<i>SDNN (ms)</i>	7,0	6,4	5,5
<i>SDANN (ms)</i>	4,7	4,2	3,8
<i>RMSSD (ms)</i>	8,8	6,8	6,2
<i>SD1</i>	6,2	4,8	4,4
<i>SD2</i>	7,7	7,6	6,4
$\alpha 1$	0,658	0,600	0,589
$\alpha 2$	0,710	1,358	0,813
<i>LSDF-LFn (%)</i>	0,162	0,215	0,281
<i>LSDF-HFn (%)</i>	0,838	0,785	0,719
<i>LSDF-LF/HF</i>	0,194	0,274	0,319
<i>LSTF-LFn (%)</i>	0,175	0,200	0,241
<i>LSTF-HFn (%)</i>	0,825	0,800	0,759
<i>LSTF-LF/HF</i>	0,212	0,250	0,317

Na tabela 25, podemos observar a análise da VFC no domínio do tempo e pelo método de Lomb-Scargle no domínio da frequência e no domínio tempo-frequência em função da frequência respiratória. Pelos dados apresentados constatamos que as variáveis no domínio do tempo, relacionadas com a banda de frequência HF (SDNN, SDANN, RMSSD, SD1 e $\alpha 1$), vão diminuindo em função do aumento da frequência respiratória; tal observação está concordante com a redução do poder da banda de frequência HF e aumento do poder da banda LF, em unidades normalizadas; igualmente observamos que o rácio do poder entre as bandas LF e HF vai aumentando com o aumento da frequência respiratória. Esta relação será possivelmente secundária ao maior estímulo vagal associado com frequências respiratórias mais baixas e volumes correntes mais elevados.

Tendo em consideração que a redução do poder da banda HF está associada a frequências respiratórias mais elevadas e a volumes correntes mais baixos, este facto permite que o doente tenha um rácio de poder LF/HF mais elevado, sem aumento endógeno ou exógeno de aminas vasoativas. Este facto poderá igualmente contribuir para um melhor *outcome* dos doentes ventilados com estratégias ventilatórias protetoras.

4.4.5. Estímulo traqueal, a tosse e a aspiração de secreções

Caso clínico (tosse): Doente do sexo masculino de 54 anos de idade, vítima de acidentes de viação do qual resultou traumatismo de crânio com múltiplos focos de contusão e fraturas de ossos longos. Internado na UUM por necessidade de ventilação mecânica na sequência de pneumonia nosocomial. No momento do registo sedado e analgesiado com midazolam e fentanil, RASS -5, ventilado em modalidade controlada, sem instabilidade hemodinâmica e sem falência de outro órgão associada, figura 45.

Caso clínico (tosse e aspiração de secreções brônquicas por via endotraqueal): Doente do sexo feminino de 62 anos de idade, admitida na UUM por necessidade de ventilação mecânica invasiva em contexto de pneumonia. No momento do registo sedada e analgesiada com midazolam e fentanil, RASS -5, ventilada em modalidade controlada, sem suporte de outro órgão, figura 46.

Dos exemplos apresentados, constatamos um aumento do poder da banda LF associado aos períodos da tosse; só durante os momentos da aspiração de secreções é evidente o aumento do poder da banda HF, devido ao reflexo vagal pela estimulação intensa da mucosa da árvore brônquica. Durante os períodos da tosse o rácio LF/HF é máximo e durante os períodos da aspiração de secreções é mínimo.

As alterações hemodinâmicas provocadas pela aspiração endotraqueal durante a ventilação mecânica invasiva, já se encontram documentadas em modelo animal [135]. Neste estudo foi identificada uma redução da FC e um aumento da PA média e da atividade simpática renal. Após a administração de atropina só a resposta da FC foi abolida; todas as respostas ficaram abolidas após vagotomia bilateral.

A intensidade da bradicardia, associada à aspiração traqueal, para além da administração de atropina, pode igualmente ser reduzida pela administração de oxigénio. Este efeito está documentado desde longa data nos doentes com lesões medulares cervicais [136].

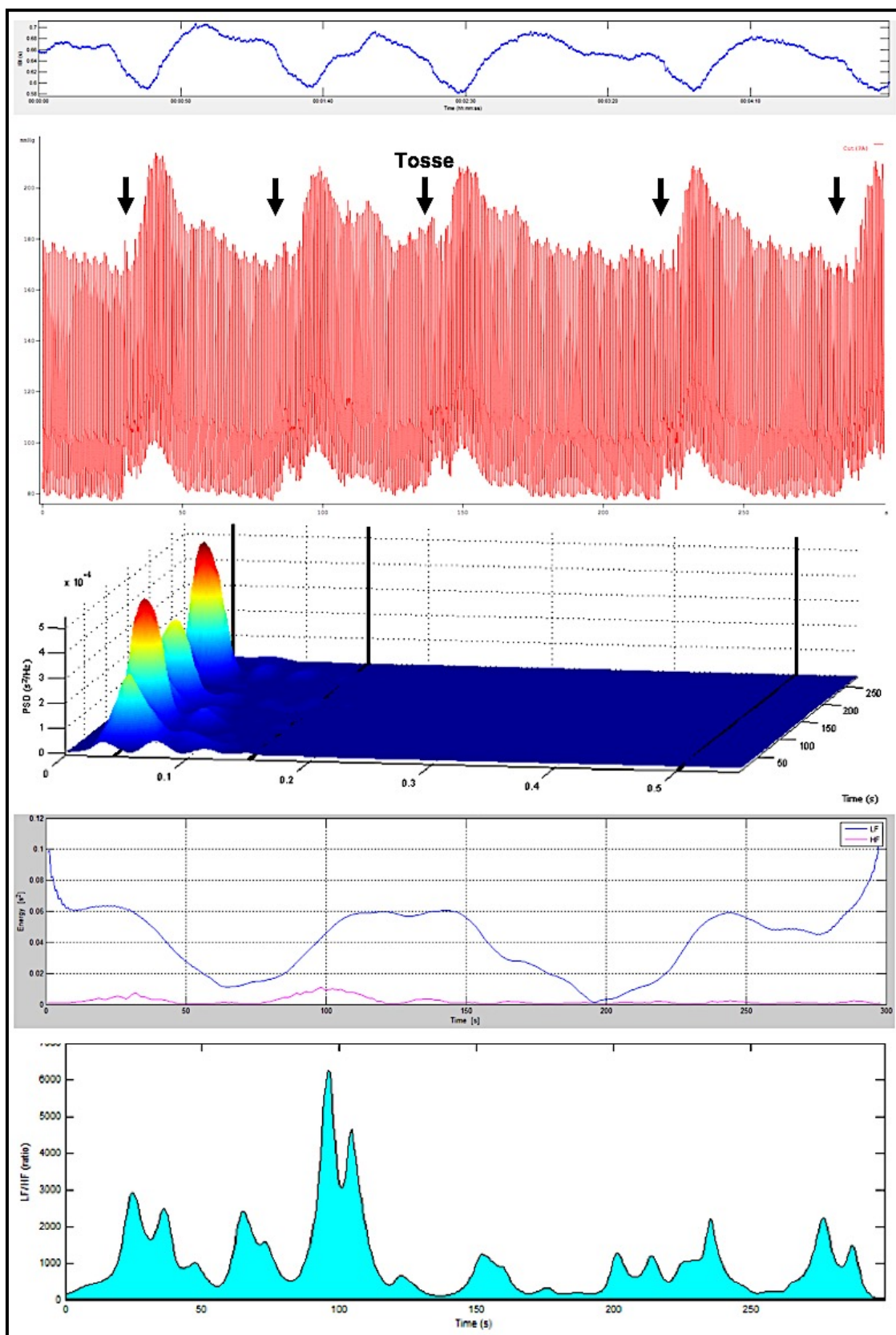


Figura 45. Tosse. Registo de tacograma, pressão arterial invasiva, espectrograma pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência, poder das bandas de frequência LF e HF pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência e, rácio LF/HF determinado pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência.

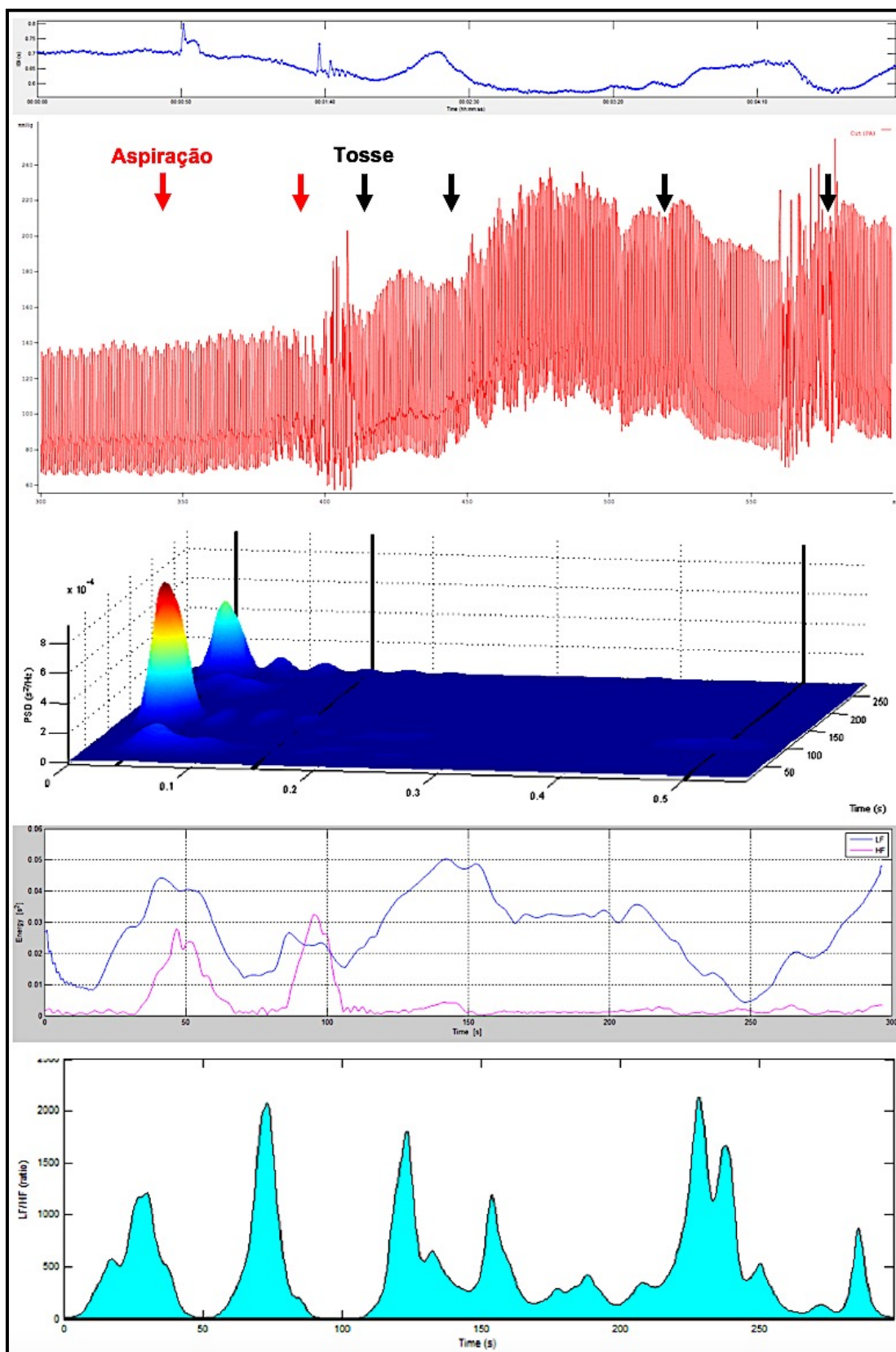


Figura 46. Tosse e aspiração de secreções brônquicas por via endotraqueal. Registo de tacograma, pressão arterial invasiva, espectrograma pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência, poder das bandas de frequência LF e HF pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência e, rácio LF/HF determinado pela transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência.

4.4.6. Morte

Caso clínico: Doente do sexo masculino de 37 anos de idade, com antecedentes de hepatite C crónica e hábitos alcoólicos acentuados, admitido na sequência de paragem cardiorrespiratória em contexto de choque distributivo secundário a pancreatite aguda com falência múltipla de órgão (insuficiência respiratória, insuficiência renal e insuficiência hepática). Sedado e analgesiado com midazolam e fentanil, RASS -5, curarizado com vecurónio, ventilado em modalidade controlada com FR de 26 cpm, sob noradrenalina a 250 mcg/min e técnica dialítica contínua. Após reunião da equipa da UUM foi decidida a retirada terapêutica (técnica dialítica e noradrenalina).

Observamos na figura 46 que, após passar de ritmo sinusal para ritmo juncional, desaparece o espectro da banda HF, ficando o doente sem espectro detetável nesta banda e com espectro constante na banda LF. O desaparecimento do espectro da banda HF tem sido atribuído à lesão do núcleo do X par craniano a nível do tronco cerebral [137].

A redução súbita da VFC tem sido proposta como uma metodologia não invasiva para o diagnóstico de morte cerebral [138, 139]. O aumento do poder da banda LF e do rácio LF/HF que antecede o momento da morte, é secundário a um aumento da atividade do SNA mediado pela atividade simpática [140].

Nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos, em choque, sob efeito de sedação e analgesia, observamos uma redução muito marcada do poder das bandas LF e HF, pelo que o diagnóstico de morte cerebral por esta metodologia merecerá, seguramente, algumas reservas.

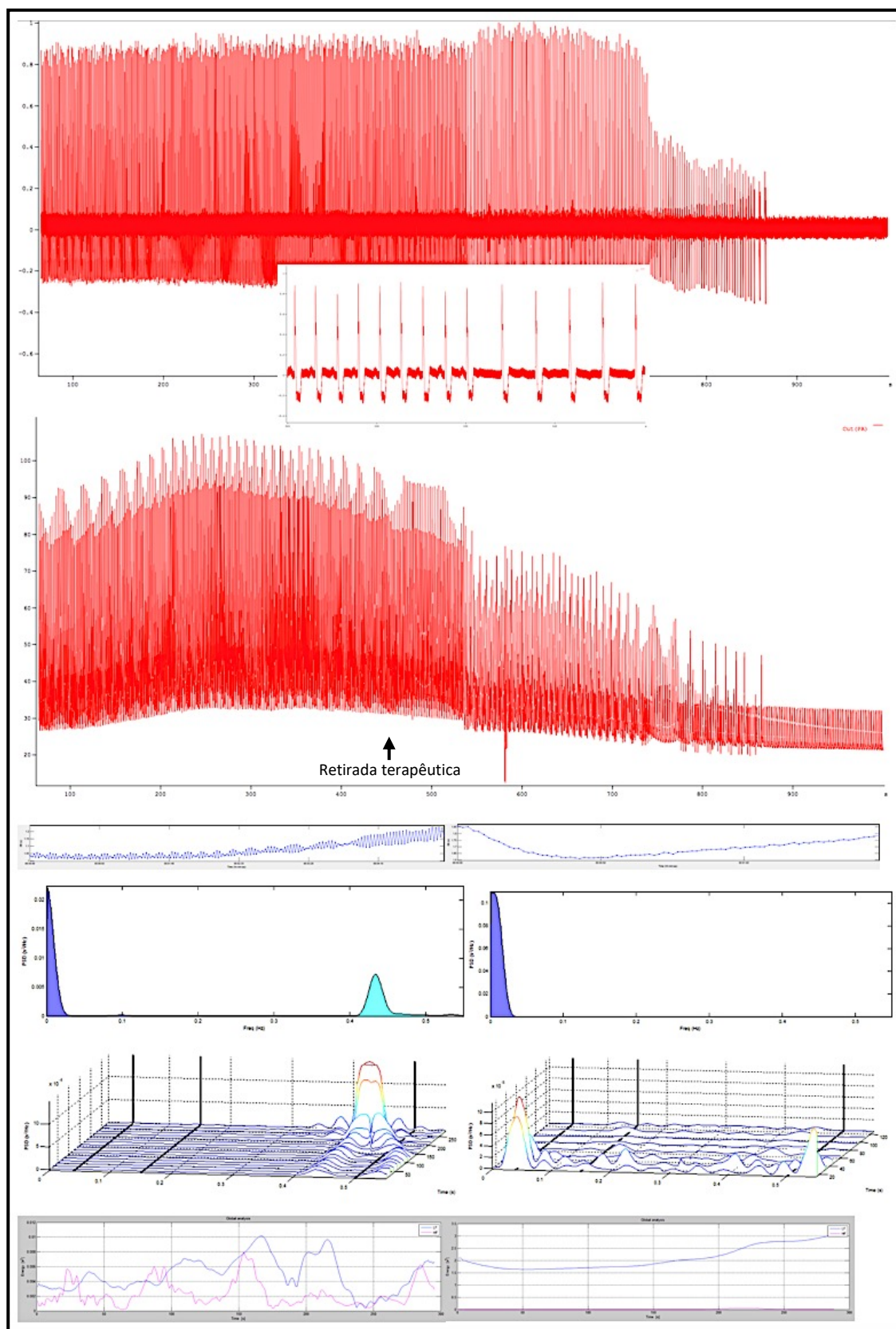


Figura 47. Registo do momento da morte. Traçado do ECG, da pressão arterial, do tacograma, análise da variabilidade de frequência cardíaca pelo método de Welch no domínio da frequência, análise pelo método de Burg no domínio tempo-frequência e, análise do poder da banda LF e HF pela transformada de Hilbert-Huang no domínio tempo-frequência.

Capítulo 5 – Discussão

A monitorização hemodinâmica em ambientes de cuidados intensivos tem tido um grande desenvolvimento nas últimas décadas, tendo como denominador comum a procura de métodos progressivamente menos invasivos – quer calibrados: princípio de Fick (*gold standard*), termodiluição pulmonar (cateter de Swan-Ganz), termodiluição transpulmonar (PiCCO, EV 1000, LiDCO e transónico), técnicas minimamente invasivas (ecocardiografia transesofágica e doppler esofágico) e técnicas não invasivas (ecocardiografia transtorácica) [141]; quer não calibrados: análise do contorno do pulso minimamente invasivo (Vigileo/Flotrac, Pulsioflex/ProAQT, LiDCOrapid/PulseCO e PRAM/Mostcare), sistemas de monitorização do débito cardíaco derivados da respiração (NiCO₂), análise do contorno do pulso não invasivos (T-line, Nexfin e Fingercuff CNAP/VERIFY), bioimpedância e bioreatância, débito cardíaco contínuo estimado (EsCCO) e monitorização ultrassónica do débito cardíaco (USCOM) [142].

Independentemente da metodologia diagnóstica utilizada, o objetivo dos métodos de monitorização hemodinâmica foca-se na identificação da adequação da resposta fisiológica ou, na falta dela, na identificação de qual a melhor intervenção terapêutica para adequar a resposta hemodinâmica ao insulto a que o doente está a ser submetido.

A identificação, e a titulação, da volemia adequada é um dos pilares fundamentais na abordagem terapêutica dos doentes com instabilidade hemodinâmica, tendo como objetivo definir o ponto ideal da interação da curva de retorno venoso e a curva de função cardíaca, designado de forma corrente como diagrama de Guyton [143].

O início precoce de vasopressores e inotrópicos, nos doentes com instabilidade hemodinâmica, tem-se vindo a afirmar nos últimos anos [144]. Todavia, quer a ressuscitação com excesso de volume, quer com doses elevadas de vasopressores, tem-se revelado prejudicial [145].

A ausência da nossa capacidade para atingir, e manter, a estabilidade hemodinâmica nos doentes, poder-se-á dever a uma incompreensão plena do modelo que integra todas as respostas face a uma agressão. Um dos modelos dinâmicos circulatórios clássicos foi desenvolvido pelo Prof. Arthur C. Guyton [146, 147], mantendo-se como referência para modelos mais recentes, como exemplo o projeto SAPHIR [148]. Pretende esta Tese dar um contributo para explorar um pouco mais o bloco do controle autonómico.

O controle autonómico resulta da simbiose entre os efetores simpáticos e parassimpáticos, bem como da sua interação com os outros sistemas. A avaliação do SNA poderá ser realizada recorrendo a testes dos reflexos autonómicos cardiovasculares, análise da variabilidade da frequência cardíaca, determinação sérica de neurotransmissores, microneurografia e testes da função sudomotora.

Nos doentes internados em Cuidados Intensivos, como documentada no capítulo 2.1. “Estudo do Sistema Nervoso Autónomo em ambiente de cuidados intensivos – estado da arte”, a avaliação do SNA é realizada quase em exclusivo através do estudo da VFC, existindo, todavia, estudos sobre a variabilidade da pressão arterial, pupilometria e estudos da resposta pupilar à luz. Em ambiente de cuidados intensivos, a maioria dos

trabalhos desenvolvidos têm por base a análise da VFC como ferramenta de prognóstico [149].

A análise da VFC é realizada em doentes em ritmo sinusal, e as extrassístoles, ventriculares e supraventriculares, bem como os artefactos, são corrigidas de forma automática segundo diversas metodologias [150-153]. Porém, a análise da VFC, é igualmente preditora de fenómenos arritmogénicos, estando a redução do poder da banda LF e HF relacionada com a ocorrência de extrassístoles ventriculares e supraventriculares e a redução do poder da banda VLF com extrassístoles ventriculares [154].

Nos doentes internados em cuidados intensivos, devido à sua condição de doença, a incidência de arritmias, nomeadamente fibrilhação auricular, extrassístoles ventriculares e supraventriculares é superior à população em geral, chegando a incidência da fibrilhação auricular a atingir 65% nos doentes cirúrgicos cardíacos [155-158].

A análise da VFC pode ser efetuada utilizando os métodos de análise no domínio da frequência, ou no domínio tempo-frequência. A análise do domínio da frequência exige um período de sinal estável; apesar da duração mínima recomendada ser diferente em função da banda de frequência estudada, recomenda-se a análise de um mínimo de 256 intervalos RR para os métodos lineares e 1000 intervalos RR para os métodos não lineares [32, 159, 160].

Nos doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos, devido à elevada incidência de arritmias, bem como de artefactos, torna-se difícil obter traçados eletrocardiográficos estáveis, para se monitorizar de forma contínua a VFC utilizando os métodos de análise no domínio da frequência; sendo igualmente difícil caracterizar, por estes métodos, a resposta autonómica na presença de fenómenos paroxísticos de curta duração, tendo em consideração que eles refletem a análise global de um período temporal, sem diferenciar as alterações ocorridas a cada momento.

Tendo em consideração estas limitações, nos doentes internados em cuidados intensivos, apresenta-se como uma alternativa promissora a introdução dos métodos de análise da VFC no domínio tempo-frequência como metodologia de monitorização contínua.

No capítulo 4.1, estuda-se a correlação da análise da VFC entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio da frequência que estudam o poder total, o poder da banda HF, o poder da banda LF e da banda VLF. Os dados obtidos estão na generalidade concordantes com as descrições clássicas das correlações entre SDNN e o poder total, a banda VLF e a banda LF; SDANN e banda VLF; pNNx e a banda HF; RMSSD e a banda HF; SD1 e SDNN, pNNx, RMSSD, a banda LF e a banda HF e; SD2 e a banda LF [160]. Resultados semelhantes foram obtidos com o estudo da correlação entre as variáveis no domínio do tempo e as variáveis no domínio do tempo-frequência; sendo possível manter a monitorização contínua do SNA nos doentes internados nos Cuidados Intensivos pelos métodos do domínio do tempo e do domínio tempo-frequência,

obtendo-se resultados semelhantes com as variáveis do domínio do tempo. Neste estudo, os métodos que obtiveram melhor correlação com as variáveis do domínio do tempo foram o método de Welch no domínio da frequência e a transformada de Wavelet no domínio tempo-frequência.

Numa revisão sistemática do estudo da VFC em Medicina Intensiva [86], o resultado consistente entre os diversos estudos era a relação inversa entre o rácio LF/HF e o aumento da gravidade da doença e a mortalidade. No estudo descrito no capítulo 4.1, demonstrou-se a existência de uma forte correlação entre os diferentes métodos no estudo do balanço autonómico. Todavia, não existe entre eles concordância, ou seja, de uma forma genérica, os valores mais elevados, ou mais baixos, são identificados de forma correta pelos diferentes métodos; mas, quantificam o rácio LF/HF de forma diferente.

O estudo do balanço autonómico através do rácio LF/HF apresenta diversas limitações, como a complexidade de fenómenos que contribuem para a banda LF e a não linearidade da interação entre o SNS e SNPS, condicionadas pela frequência cardíaca e pelos efeitos mecânicos da ventilação [105, 108], sendo inclusive proposto que a avaliação do controle cardíaco simpático seja efetuado através do período pré-ejeção e o controle cardíaco parassimpático através da banda HF [161]. Todavia, salvaguardando as suas limitações, o abandono da utilização do rácio LF/HF como medida do balanço autonómico não é recomendado [162].

Apesar da banda HF ser assumida classicamente como o reflexo do componente respiratório e do tónus do SNPS, o poder do seu espectro varia na proporção direta com o volume corrente e inversamente com a frequência respiratória [163-168]; e, para além da modificação do poder da banda HF em função do volume corrente e da frequência respiratória, existem igualmente alterações significativas nos índices pNN50 e RMSSD, sem existir modificação do tónus vagal, defendendo-se que o poder da banda HF e a arritmia sinusal respiratória não representa, efetivamente, o tónus vagal [160, 169, 170] mas, tão somente, representa a interação coração-pulmão universal em todos os vertebrados [171] e, que poderá ter como um dos principais objetivos, a otimização da relação ventilação perfusão a nível pulmonar [172].

As consequências principais da redução da frequência respiratória são; a nível respiratório, o aumento do volume corrente e da excursão diafragmática, o recrutamento alveolar, a redução do espaço morto alveolar e modera a sensibilidade dos quimiorrecetores; a nível cardiovascular, aumenta o retorno venoso com o consequente aumento do débito cardíaco, sincroniza a microcirculação, aumenta a VFC e a flutuação da pressão arterial; a nível cardiorrespiratório, aumenta a VFC da banda LF, aumenta a sensibilidade do barorreflexo, aumenta a arritmia sinusal respiratória e otimiza a eficiência das trocas gasosas, e; a nível do SNA, aumenta o tónus vagal, provoca uma dominância parassimpática, aumenta o poder vagal pela otimização da libertação da acetilcolina e da sua hidrólise no nódulo sinoauricular, aumenta a modulação da atividade simpática e otimiza o balanço autonómico [173].

Um dos principais mecanismos responsável pela arritmia respiratória, tendo em consideração a interação coração-pulmão poderá estar relacionado com o estiramento auricular, que, foi pela primeira vez descrito como responsável pela alteração do intervalo RR em 1920 [174]. Este estiramento auricular, pode ser o resultado da lei de Frank-Starling, em que quanto maior o estiramento auricular, antes do ponto de inflexão da curva de função cardíaca, maior o inotropismo resultante, com diminuição do tempo do componente anacrótico da curva de pressão arterial e, por consequência, uma redução do intervalo RR; este princípio está de acordo com as observações da relação inversa entre a frequência respiratória e o intervalo RR e variação da pressão arterial sistólica [175].

Apesar da influência da frequência respiratória na análise da VFC, 22% das publicações incidindo sobre o estudo da VFC em cuidados intensivos não mencionaram o uso da ventilação mecânica e, somente 19% dos estudos ajustaram a análise da frequência cardíaca para a frequência respiratória [86]. A análise da banda HF deve ter em consideração a frequência respiratória, sendo necessário proceder ao ajuste do seu intervalo de referência em função da espécie estudada, como exemplo 1.0 a 3.0 Hz para o rato Wistar [176] e 1.04 a 1.13 Hz para o rato Lyon [177], variando todavia o valor de referência em função dos autores, atingindo o valor máximo de referência para o intervalo da banda HF os 5.0 Hz [178]. Na espécie humana, o intervalo de referência para a banda HF vai-se modificando, na relação inversa, em função da idade, sendo para a neonatologia 0.2 a 2.0 Hz, variando todavia em função dos autores [179]. Nos doentes submetidos a ventilação mecânica, com a estratégia de ventilação protetora [180], é frequente encontrar-mos frequências respiratórias superiores ao intervalo considerado normal para o adulto (12 a 16 cpm) [181], sendo fundamental proceder ao ajuste do intervalo de referência da banda HF, em função da frequência respiratória, como ilustrado no capítulo 4.2.

No capítulo 4.3, apresenta-se uma estratégia inovadora para os doentes submetidos a ventilação mecânica, de forma a reproduzir a manobra de Valsalva durante a pausa inspiratória usualmente utilizada para medir a pressão de planalto. Apesar da duração da pausa inspiratória necessária para medir a pressão de planalto ser de 1 a 2 segundos [182], a manobra encontra-se automatizada na maioria dos ventiladores, sendo de 10 a 15 segundos nos modelos utilizados na Unidade de Urgência Médica.

As alterações hemodinâmicas que ocorrem durante a manobra de Valsalva, e que se reproduziram nas manobras da pausa inspiratória, são condicionadas por: fase I – alterações da pressão torácica, fase II precoce – modulação vagal, fase II tardia – ativação α -adrenérgica, fase III – alteração da pressão torácica e fase IV – modulação β -adrenérgica [116].

Face à limitação temporal existente, as únicas metodologias que poderão ser utilizadas na análise das modificações da resposta do SNA, num intervalo de 10 a 15 segundos, são as metodologias do domínio tempo-frequência. A transformada de Hilbert-Huang apresenta uma vantagem significativa em relação à transformada de Wavelet, já que não depende de uma definição à priori do intervalo da banda HF, condicionada pela

frequência respiratória, que nesta análise é de zero, em função da pausa inspiratória. Nos doentes internados em cuidados intensivos, com instabilidade hemodinâmica, a análise deste curto segmento temporal, pode-nos fornecer informações referentes ao estado da volemia, durante a fase I e III; resposta vagal existente, durante a fase II precoce; coeficiente α -adrenérgico, durante a fase II tardia e; coeficiente β -adrenérgico, durante a fase IV tardia. O potencial desta metodologia exige validação futura.

Na mesma linha do trabalho anterior, a análise de eventos recorrentes nas UCI, como exemplo as trocas de seringas vasoativas, a administração de fármacos, a alteração da frequência respiratória, a tosse e a aspiração de secreções brônquicas, abordadas no capítulo 4.4, pelos métodos no domínio tempo-frequência, permitem identificar o estado de adequação, e da reserva, do SNA face aos eventos adversos, em vez de quantificar somente o balanço autonómico de forma retrospectiva com os métodos de análise do domínio do tempo e do domínio da frequência.

Capítulo 6 – Investigação futura

Estando a aproximar-se o fim deste período, em que se olhou de forma diferente para os eventos hemodinâmicos dos doentes internados na UUM, conclui-se que simplesmente foram adquiridas ferramentas, e conhecimentos, para dar início a um projeto a longo prazo de investigação clínica na área do Sistema Nervoso Autónomo.

As dificuldades sentidas desde o início, em que não era possível comunicar com os monitores existentes, está neste momento ultrapassada com a instalação de centrais de monitorização em todas as Unidades do Centro Hospitalar. As limitações, que ainda existem nas Empresas que equipam as UCI com monitores residem: na frequência de aquisição do sinal, na capacidade de armazenamento e na forma de exportação dos registos.

Outra dificuldade sentida foi a falta de parcerias para a investigação deste ramo da medicina. A responsabilidade para estimular os Colegas que se encontram na formação pós-graduada e, para estabelecer parcerias com os Colegas que estão neste momento a fazer investigação básica e investigação em modelo animal, aumenta após a conclusão da presente Tese.

Um passo fundamental em falta é a uniformização internacional das metodologias de estudo do Sistema Nervoso Autónomo, definindo-se quais as variáveis a estudar e, através de que metodologias ou métodos. Foi demonstrado na presente Tese que os resultados estão dependentes dos métodos e, que existem respostas a manobras provocatórias só visíveis por algumas metodologias.

A manobra da pausa inspiratória é uma área com grande potencial de investigação clínica, sendo possível estabelecer protocolos clínicos para testar:

1. O estado de volemia dos doentes, observando as modificações da fase I e fase III durante as provas de volume, de forma a identificar os padrões dos doentes respondedores e não respondedores ao volume.
2. O tónus vagal durante fase II precoce, se existir uma hipertonia vagal, a sua modulação traz benefícios clínicos por permitir um aumento do rácio LF/HF?
3. A introdução e titulação de noradrenalina estudando o coeficiente α -adrenérgico durante a fase II tardia.
4. A introdução e titulação de β -adrenérgicos estudando o coeficiente β -adrenérgico durante a fase IV.

Nos doentes submetidos a ventilação mecânica, com estímulo respiratório e, nos doentes em ventilação espontânea, a manobra pode ser reproduzida, nos primeiros solicitando que expirem contra a válvula expiratória encerrada e, nos segundos realizando a manobra de Valsalva clássica.

Nos doentes em fibrilhação auricular, ou com extrassistolia supraventricular ou ventricular frequente, que representam mais de metade dos doentes internados nas Unidades de Cuidados Intensivos, é necessário fazer a análise do sinal biológico com os modelos não lineares e, fazer a correlação da variabilidade da frequência cardíaca com

a variabilidade da pressão arterial, de forma a tentar identificar padrões de resposta, ou de adaptação, a condições clínicas ou a manobras provocatórias.

Por último, e mais importante, falta sensibilizar as Empresas que detêm o monopólio da monitorização para introduzirem, e disponibilizarem de forma gradual, a monitorização do Sistema Nervoso Autónomo no seu portefólio.

Capítulo 7 – Conclusões

As maiores dificuldades na colheita e observação de sinal biológico, em doentes críticos, para avaliar o Sistema Nervoso Autónomo, residem na depuração do sinal, e na interpretação dos resultados obtidos; sendo, todavia, possível concluir que:

1. A monitorização contínua do Sistema Nervoso Autónomo em ambiente de Cuidados Intensivos é possível e desejável. Desejável por permitir a democratização do estudo do SNA e, desta forma o aprofundamento do seu conhecimento; desejável por permitir conhecer a reserva autonómica; desejável por permitir identificar o tónus autonómico do doente e a sua variação com as respetivas intervenções terapêuticas; desejável por permitir conhecer o coeficiente α e β -adrenérgico; desejável por contribuir para a monitorização da volemia efetiva e; desejável por permitir uma terapêutica personalizada aos doentes. Possível porque não implica métodos de monitorização suplementares, sendo os custos exclusivos aos inerentes da disponibilização dos módulos de *software* suplementares.
2. A monitorização contínua do Sistema Nervoso Autónomo deve ser efetuada pelos métodos no domínio da frequência, com os valores atualizados referentes aos últimos cinco minutos
3. A monitorização contínua do Sistema Nervoso Autónomo através dos métodos no domínio tempo-frequência devem ser os privilegiados para a análise das manobras provocatórias
4. A monitorização do Sistema Nervoso Autónomo em ambiente de Cuidados Intensivos não se limita a uma ferramenta de prognóstico, é possível que nos forneça informação sobre a volemia e sobre a modulação vagal, α e β -adrenérgica do doente
5. Tem de existir uma padronização Internacional sobre as variáveis e os métodos a utilizar na avaliação do Sistema Nervoso Autónomo, de forma a ser possível comparar os resultados dos diversos centros de investigação

Se um Sistema tão primitivo falha, levando à situação de doença, será possível reproduzir artificialmente a sua função respeitando os princípios “*beneficium*” e “*primum non nocere*”?

Bibliografia

1. Langley, J.N., *The Autonomic Nervous System. Part I.* 1921, Cambridge: W. Heffer & Sons Ltd.
2. Langley, J.N., *Sketch of the progress of discovery in the eighteenth century as regards the autonomic nervous system.* J Physiol, 1916. **50**(4): p. 225-58.
3. Wehrwein, E.A., H.S. Oler, and S.M. Barman, *Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System.* Compr Physiol, 2016. **6**(3): p. 1239-78.
4. Lyte, M. and J.F. Cryan, *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease.* Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 816. 2014: Springer.
5. Low, P.A. and E.E. Benarroch, *Clinical Autonomic Disorders.* Third Edition ed. 2008: Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins.
6. Yoo, B.B. and S.K. Mazmanian, *The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut.* Immunity, 2017. **46**(6): p. 910-926.
7. Zygmunt, A. and J. Stanczyk, *Methods of evaluation of autonomic nervous system function.* Arch Med Sci, 2010. **6**(1): p. 11-8.
8. Semmlow, J.L. and B. Griffel, *Biosignal and Medical Image Processing.* Third Edition ed. 2014: CRC Press.
9. Burr, R.L. and M.J. Cowan, *Autoregressive spectral models of heart rate variability.* Journal of Electrocardiology, 1992. **25**: p. 224-233.
10. Scargle, J.D., *Studies in astronomical time series analysis. II - Statistical aspects of spectral analysis of unevenly spaced data.* The Astrophysical Journal, 1982. **263**: p. 835.
11. Fonseca-Pinto, R., *Novas abordagens ao estudo de sinais biomédicos: Análise em tempo-frequência e Transformada de Hilbert-Huang*, in *Departamento de Física.* 2009, Universidade de Lisboa.
12. Gullo, A., et al., *Intensive and Critical Care Medicine.* 2009.
13. McDonald, L., *Florence Nightingale, statistics and the Crimean War.* Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society), 2014. **177**(3): p. 569-586.
14. Kelly, F.E., et al., *Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit.* Clin Med (Lond), 2014. **14**(4): p. 376-9.
15. Kipnis, E., et al., *Monitoring in the intensive care.* Crit Care Res Pract, 2012. **2012**: p. 473507.
16. Huygh, J., et al., *Hemodynamic monitoring in the critically ill: an overview of current cardiac output monitoring methods.* F1000Res, 2016. **5**.
17. Brochard, L., et al., *Clinical review: Respiratory monitoring in the ICU - a consensus of 16.* Crit Care, 2012. **16**(2): p. 219.
18. Schomer, A.C. and K. Hanafy, *Neuromonitoring in the ICU.* Int Anesthesiol Clin, 2015. **53**(1): p. 107-22.
19. Steiner, L., A. Ristic, and R. Sutter, *Current neuromonitoring techniques in critical care.* Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care, 2015. **2**(2).
20. Stocchetti, N., et al., *Clinical review: neuromonitoring - an update.* Crit Care, 2013. **17**(1): p. 201.
21. Swan, H.J. and W. Ganz, *Hemodynamic monitoring: a personal and historical perspective.* Can Med Assoc J, 1979. **121**(7): p. 868-71.
22. Chamos, C., et al., *Less invasive methods of advanced hemodynamic monitoring: principles, devices, and their role in the perioperative hemodynamic optimization.* Perioper Med (Lond), 2013. **2**(1): p. 19.
23. Marik, P.E. and P. Mayo, *Certification and training in critical care ultrasound.* Intensive Care Med, 2008. **34**(2): p. 215-7.
24. Vincent, J.L., et al., *Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16.* Crit Care, 2011. **15**(4): p. 229.
25. Ramsingh, D., B.A. Alexander, and M. Cannesson, *Clinical review: Does it matter which hemodynamic monitoring system is used?* Critical Care, 2013. **17**(208).
26. Kanaan, M., M. Gajera, and S.N. Goonewardena, *Hemodynamic assessment in the contemporary intensive care unit: a review of circulatory monitoring devices.* Crit Care Clin, 2014. **30**(3): p. 413-45.
27. Jeanne, M., et al., *Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia.* Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2009. **2009**: p. 1840-3.
28. Mainardi, L.T., et al., *Monitoring the autonomic nervous system in the ICU through cardiovascular variability signals.* IEEE Eng Med Biol Mag, 1997. **16**(6): p. 64-75.

29. Brodde, O.E., et al., *Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart*. Basic Res Cardiol, 2001. **96**(6): p. 528-38.
30. Berntson, G.G., et al., *Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats*. Psychophysiology, 1997. **34**(6): p. 623-48.
31. Hon, E.H. and S.T. Lee, *Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations*. Am J Obstet Gynecol, 1963. **87**: p. 814-26.
32. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Eur Heart J, 1996. **17**(3): p. 354-381.
33. Kamath, M.V., M.A. Watanabe, and A.R.M. Upton, *Heart rate variability (HRV) signal analysis. Clinical application*. 2012: CRC Press. 38-39.
34. Rajendra Acharya, U., et al., *Heart rate variability: a review*. Med Biol Eng Comput, 2006. **44**(12): p. 1031-51.
35. Bailón, R., et al., *Analysis of heart rate variability using time-varying frequency bands based on respiratory frequency*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2007, 2007: p. 6675-8.
36. Wang, H.-M. and S.-C. Huang, *SDNN/RMSSD as a Surrogate for LF/HF: A Revised Investigation*. Modelling and Simulation in Engineering, 2012. **2012**: p. 1-8.
37. Winchell, R.J. and D.B. Hoyt, *Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function*. J Surg Res, 1996. **63**(1): p. 11-6.
38. Gang, Y. and M. Malik, *Heart rate variability in critical care medicine*. Curr Opin Crit Care, 2002. **8**(5): p. 371-5.
39. Brateanu, A., *Heart rate variability after myocardial infarction: what we know and what we still need to find out*. Curr Med Res Opin, 2015. **31**(10): p. 1855-60.
40. Cygankiewicz, I., W. Zareba, and A.B. de Luna, *Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure*. Cardiol J, 2008. **15**(4): p. 313-23.
41. Cornelissen, V.A., et al., *Heart rate variability after heart transplantation: a 10-year longitudinal follow-up study*. J Cardiol, 2012. **59**(2): p. 220-4.
42. Lakusic, N., et al., *Changes in Heart Rate Variability after Coronary Artery Bypass Grafting and Clinical Importance of These Findings*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 680515.
43. Stein, P.K., et al., *Association between heart rate variability recorded on postoperative day 1 and length of stay in abdominal aortic surgery patients*. Crit Care Med, 2001. **29**(9): p. 1738-1743.
44. Ramaekers, D., et al., *Heart rate variability after cardiac transplantation in humans*. Pacing Clin Electrophysiol, 1996. **19**(12 Pt 1): p. 2112-9.
45. Ryan, M.L., et al., *Heart rate variability is an independent predictor of morbidity and mortality in hemodynamically stable trauma patients*. J Trauma, 2011. **70**(6): p. 1371-80.
46. Norris, P.R., et al., *Heart rate variability predicts trauma patient outcome as early as 12 h: implications for military and civilian triage*. J Surg Res, 2005. **129**(1): p. 122-8.
47. Baguley, I.J., et al., *Dysautonomia and heart rate variability following severe traumatic brain injury*. Brain Inj, 2006. **20**(4): p. 437-44.
48. Lacquaniti, L.G., et al., *Heart rate variability and severe brain damage: preliminary data*. Int J Clin Monit Comput, 1993. **10**(3): p. 181-5.
49. Lee, V.H., et al., *Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurocrit Care, 2006. **5**(3): p. 243-9.
50. Kox, M., et al., *The effects of brain injury on heart rate variability and the innate immune response in critically ill patients*. J Neurotrauma, 2012. **29**(5): p. 747-55.
51. Rodrigues, D., et al., *Influence of neurological lesion level on heart rate variability and fatigue in adults with spinal cord injury*. Spinal Cord, 2015.
52. Flachenecker, P., H.P. Hartung, and K. Reiners, *Power spectrum analysis of heart rate variability in Guillain-Barre syndrome. A longitudinal study*. Brain, 1997. **120** (Pt 10): p. 1885-94.
53. Barron, S.A., Z. Rogovski, and J. Hemli, *Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction*. Stroke, 1994. **25**(1): p. 113-6.
54. Korpelainen, J.T., et al., *Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke*. Stroke, 1999. **30**(5): p. 1008-13.
55. Gunther, A., et al., *Heart rate variability - a potential early marker of sub-acute post-stroke infections*. Acta Neurol Scand, 2012. **126**(3): p. 189-96.
56. Piepoli, M., et al., *Autonomic control of the heart and peripheral vessels in human septic shock*. Intensive Care Med, 1995. **21**(2): p. 112-9.

57. Barnaby, D., et al., *Heart rate variability in emergency department patients with sepsis*. Acad Emerg Med, 2002. **9**(7): p. 661-70.
58. Pontet, J., et al., *Heart Rate Variability as Early Marker of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Septic Patients*. J Crit Care, 2003. **18**(3): p. 156-163.
59. Papaioannou, V.E., et al., *Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein, interleukin 6, and 10 in patients with sepsis and septic shock*. J Crit Care, 2009. **24**(4): p. 625 e1-7.
60. Brown, S.M., et al., *Initial fractal exponent of heart rate variability is associated with success of early resuscitation in patients with severe sepsis or septic shock: a prospective cohort study*. J Crit Care, 2013. **28**(6): p. 959-63.
61. Sykora, M., et al., *Autonomic impairment in tetanus: delayed baroreflex involvement*. J Neurol Sci, 2008. **270**(1-2): p. 201-4.
62. Chen, J.T., et al., *Botulism: heart rate variation, sympathetic skin responses, and plasma norepinephrine*. Can J Neurol Sci, 1999. **26**(2): p. 123-6.
63. Chen, W.L., et al., *Heart rate variability predicts short-term outcome for successfully resuscitated patients with out-of-hospital cardiac arrest*. Resuscitation, 2009. **80**(10): p. 1114-8.
64. Pfeifer, R., et al., *Autonomic regulation during mild therapeutic hypothermia in cardiopulmonary resuscitated patients*. Clin Res Cardiol, 2011. **100**(9): p. 797-805.
65. Mazzucco, A., et al., *Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015. **10**: p. 1651-61.
66. Arcentales, A., et al., *Classification of patients undergoing weaning from mechanical ventilation using the coherence between heart rate variability and respiratory flow signal*. Physiol Meas, 2015. **36**(7): p. 1439-52.
67. Huang, C.T., et al., *Application of heart-rate variability in patients undergoing weaning from mechanical ventilation*. Crit Care, 2014. **18**(1): p. R21.
68. Loguidice, M.J., et al., *Heart Rate Variability as a Predictor of Death in Burn Patients*. J Burn Care Res, 2015. Jun **23**.
69. Djonlagic, I., et al., *Heart rate variability reveals risk of arrhythmias after intoxication with antidepressants*. Intensive Care Med, 2007. **33**(1): p. 200-2.
70. Jayasinghe, S.S. and K.D. Pathirana, *Autonomic function following acute organophosphorus poisoning: a cohort study*. PLoS One, 2012. **7**(5): p. e37987.
71. Julien, C., *The enigma of Mayer waves: Facts and models*. Cardiovasc Res, 2006. **70**(1): p. 12-21.
72. Elghozi, J.L., D. Laude, and A. Girard, *Effects of respiration on blood pressure and heart rate variability in humans*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1991. **18**(11): p. 735-42.
73. Inoue, K., et al., *Power spectral analysis of blood pressure variability in traumatic quadriplegic humans*. Am J Physiol, 1991. **260**(3 Pt 2): p. H842-7.
74. Japundzic, N., et al., *Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers*. Journal of the Autonomic Nervous System, 1990. **30**(2): p. 91-100.
75. Cevese, A., et al., *Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by α -blockade and cross-spectral analysis in healthy humans*. The Journal of Physiology, 2001. **531**(1): p. 235-244.
76. Papaioannou, V., et al., *Investigation of heart rate and blood pressure variability, baroreflex sensitivity, and approximate entropy in acute brain injury patients*. J Crit Care, 2008. **23**(3): p. 380-6.
77. Yperzeele, L., et al., *Heart rate variability and baroreceptor sensitivity in acute stroke: a systematic review*. Int J Stroke, 2015. **10**(6): p. 796-800.
78. Sato, N., et al., *Arterial Baroreflex Sensitivity Is a Good Predictor of Inotropic Responses to a Phosphodiesterase Inhibitor in Human Heart Failure*. Clin Cardiol, 2006. **29**: p. 263-267.
79. Nishigaki, A., et al., *Effect of Heart Rate and Blood Pressure Variability on Mortality in Japanese Critically Ill Patients*. Intensive Care Medicine Experimental, 2015. **3**(Suppl 1): p. A535.
80. Payen, J.F., et al., *[Pupillometry in anesthesia and critical care]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2012. **31**(6): p. e155-9.
81. Charier, D., et al., *Evaluation of Analgesia During General Anesthesia: Pupillometry Versus Heart Rate Variability*. ASA meeting abstracts 2012, 2012: p. A187.
82. Okada, K., et al., *Prediction protocol for neurological outcome for survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with targeted temperature management*. Resuscitation, 2012. **83**(6): p. 734-9.

83. Schnell, D., et al., *Pupillary hippus in nonconvulsive status epilepticus*. *Epileptic Disord*, 2012. **14**(3): p. 310-2.
84. Chen, J.W., et al., *Pupillary reactivity as an early indicator of increased intracranial pressure: The introduction of the Neurological Pupil index*. *Surg Neurol Int*, 2011. **2**: p. 82.
85. Fonseca-Pinto, R., *A New Tool for Nonstationary and Nonlinear Signals: The Hilbert-Huang Transform in Biomedical Applications*, in *Biomedical Engineering, Trends in Electronics, Communications and Software*, A.N. Laskovski, Editor. 2011, InTech.
86. Karmali, S.N., et al., *Heart rate variability in critical care medicine: a systematic review*. *Intensive Care Med Exp*, 2017. **5**(1): p. 33.
87. Massin, M.M., B. Derkenne, and G. von Bernuth, *Correlations between Indices of Heart Rate Variability in Healthy Children and Children with Congenital Heart Disease*. *Cardiology*, 1999. **91**(2): p. 109-113.
88. Hoshi, R.A., et al., *Poincare plot indexes of heart rate variability: relationships with other nonlinear variables*. *Auton Neurosci*, 2013. **177**(2): p. 271-4.
89. Leite, M.R., et al., *Correlation between heart rate variability indexes and aerobic physiological variables in patients with COPD*. *Respirology*, 2015. **20**(2): p. 273-8.
90. Guzik, P., et al., *Correlations between the Poincare plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing*. *J Physiol Sci*, 2007. **57**(1): p. 63-71.
91. Maria Souza, N. and C.M. Pastre, *Geometric indexes of heart rate of variability identifies autonomic alterations in young patients with type 1 diabetes mellitus*. *Current Research: Cardiology*, 2016. **3**(2).
92. Shaffer, F., R. McCraty, and C.L. Zerr, *A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability*. *Front Psychol*, 2014. **5**: p. 1040.
93. Quintana, D.S., et al., *Resting-state high-frequency heart rate variability is related to respiratory frequency in individuals with severe mental illness but not healthy controls*. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 37212.
94. Niskanen, J.-P., et al., *Software for advanced HRV analysis*. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2004. **76**(1): p. 73-81.
95. Tarvainen, M.P., et al., *Kubios HRV--heart rate variability analysis software*. *Comput Methods Programs Biomed*, 2014. **113**(1): p. 210-20.
96. Ramshur, J.T., *Design, Evaluation and Application of Heart Rate Variability Analysis Software (HRVAS)*, in *Department of Biomedical Engineering*. 2010, University of Memphis.
97. Fonseca-Pinto, R., *Novas abordagens ao estudo de sinais biomédicos: análise em tempo-frequência e transformada de Hilbert-Huang*, in *Departamento de Física*. 2009, Universidade de Lisboa - Faculdade de Ciências.
98. Umetani, K., et al., *Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1998. **31**(3): p. 593-601.
99. Stein, P.K., et al., *Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone*. *American Heart Journal*, 1994. **127**(5): p. 1376-1381.
100. Ng, J., et al., *Autonomic effects on the spectral analysis of heart rate variability after exercise*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009. **297**(4): p. H1421-8.
101. Hsu, C.H., et al., *Poincare plot indexes of heart rate variability detect dynamic autonomic modulation during general anesthesia induction*. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2012. **50**(1): p. 12-8.
102. Otzenberger, H., et al., *Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men*. *Am J Physiol*, 1998. **275**(3 Pt 2): p. H946-50.
103. Papaioannou, V., I. Pneumatikos, and N. Maglaveras, *Association of heart rate variability and inflammatory response in patients with cardiovascular diseases: current strengths and limitations*. *Front Physiol*, 2013. **4**: p. 174.
104. Tulppo, M.P., et al., *Effects of exercise and passive head-up tilt on fractal and complexity properties of heart rate dynamics*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001. **280**(3): p. H1081-7.
105. Billman, G.E., *The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance*. *Front Physiol*, 2013. **4**: p. 26.
106. Cohen, M.X., *Analyzing Neural Time Series Data. Theory and Practice*. 2014: MIT Press.
107. Aysin, B. and E. Aysin, *Effect of respiration in heart rate variability (HRV) analysis*. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2006. **1**: p. 1776-9.


108. Draghici, A.E. and J.A. Taylor, *The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans*. J Physiol Anthropol, 2016. **35**(1): p. 22.
109. Mutch, W.A., et al., *Fractal ventilation enhances respiratory sinus arrhythmia*. Respir Res, 2005. **6**: p. 41.
110. Yasuma, F. and J. Huyano, *Respiratory Sinus Arrhythmia. Why Does the Heartbeat Synchronize With Respiratory Rhythm?* Chest, 2004. **125**(2): p. 683-690.
111. Jellinek, E.H., *The Valsalva manoeuvre and Antonio Valsalva (1666-1723)*. J R Soc Med, 2006. **99**(9): p. 448-51.
112. *Valsalva Maneuver: A Misnomer?* Journal of Neurosurgery, 1991. **75**(3).
113. Junqueira, L.F., Jr., *Teaching cardiac autonomic function dynamics employing the Valsalva (Valsalva-Weber) maneuver*. Adv Physiol Educ, 2008. **32**(1): p. 100-6.
114. Hamilton, W.F., *Physiologic Relationships between Intrathoracic, Intraspinal and Arterial Pressures*. Journal of the American Medical Association, 1936. **107**(11): p. 853.
115. Pstras, L., et al., *The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples*. Acta Physiol (Oxf), 2016. **217**(2): p. 103-19.
116. Palamarchuk, I.S., J. Baker, and K. Kimpinski, *The utility of Valsalva maneuver in the diagnoses of orthostatic disorders*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2016. **310**(3): p. R243-52.
117. Michard, F. and J.L. Teboul, *Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation*. Crit Care, 2000. **4**(5): p. 282-9.
118. Bednarczyk, J.M., et al., *Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Med, 2017. **45**(9): p. 1538-1545.
119. Zeravik, J., U. Borg, and U.J. Pfeiffer, *Efficacy of Pressure Support Ventilation Dependent on Extravascular Lung Water*. Chest, 1990. **97**(6): p. 1412-1419.
120. Schmidt, H., et al., *Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups**. Critical Care Medicine, 2005. **33**(9): p. 1994-2002.
121. Ranucci, M., et al., *Baroreflex sensitivity and outcomes following coronary surgery*. PLoS One, 2017. **12**(4): p. e0175008.
122. Henden, P.L., et al., *Can baroreflex sensitivity and heart rate variability predict late neurological outcome in patients with traumatic brain injury?* J Neurosurg Anesthesiol, 2014. **26**(1): p. 50-9.
123. Pinna, G.D., et al., *Different estimation methods of spontaneous baroreflex sensitivity have different predictive value in heart failure patients*. J Hypertens, 2017. **35**(8): p. 1666-1675.
124. Sato, N., et al., *Arterial baroreflex sensitivity is a good predictor of inotropic responses to a phosphodiesterase inhibitor in human heart failure*. Clinical Cardiology, 2006. **29**(6): p. 263-267.
125. van de Borne, P., et al., *Arterial Baroreflex Control of the Sinus Node During Dobutamine Exercise Stress Testing*. Hypertension, 1999. **33**(4): p. 987-991.
126. Miyamoto, T., et al., *High plasma norepinephrine attenuates the dynamic heart rate response to vagal stimulation*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003. **284**(6): p. H2412-8.
127. Furgala, A., et al., *Terlipressin facilitates gastric and autonomic system dysfunctions in liver cirrhosis*. Hepatogastroenterology, 2011. **58**(112): p. 2041-4.
128. Lawrence, A.J., E. Krstew, and B. Jarrott, *Functional dopamine D2 receptors on rat vagal afferent neurones*. British Journal of Pharmacology, 1995. **114**(7): p. 1329-1334.
129. Kaya, D., et al., *The effect of dopamine type-2 receptor blockade on autonomic modulation*. Clin Auton Res, 2003. **13**(4): p. 275-80.
130. Kingwell, B. and M. van den Buuse, *Does metoclopramide increase sympathetic drive to the heart?* Clin Auton Res, 2003. **13**(4): p. 242-4.
131. Rumore, M.M., *Cardiovascular adverse effects of metoclopramide: Review of literature*. International Journal of Case Reports and Images, 2012. **3**(5): p. 1.
132. Katona, P.G. and F. Jih, *Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control*. J Appl Physiol, 1975. **39**(5): p. 801-5.
133. Kollai, M. and G. Mizsei, *Respiratory sinus arrhythmia is a limited measure of cardiac parasympathetic control in man*. The Journal of Physiology, 1990. **424**(1): p. 329-342.
134. Carvalho, N.C., et al., *Comparison of objective methods to classify the pattern of respiratory sinus arrhythmia during mechanical ventilation and paced spontaneous breathing*. Physiol Meas, 2009. **30**(11): p. 1151-62.
135. Segar, J.L., et al., *Hemodynamic changes during endotracheal suctioning are mediated by increased autonomic activity*. Pediatr Res, 1993. **33**(6): p. 649-52.

136. Frankel, H., *Mechanisms of Reflex Cardiac Arrest in Tetraplegic Patients*. The Lancet, 1975. **306**(7946): p. 1183-1185.
137. Machado, C., et al., *Residual vasomotor activity assessed by heart rate variability in a brain-dead case*. BMJ Case Rep, 2015. **2015**.
138. Baillard, C., et al., *Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability*. Crit Care Med, 2002. **30**: p. 306-310.
139. Freitas, J., et al., *Heart rate variability in brain death*. Clinical Autonomic Research, 1996. **6**(3): p. 141-146.
140. Marthol, H., et al., *Sympathetic cardiovascular hyperactivity precedes brain death*. Clin Auton Res, 2010. **20**(6): p. 363-9.
141. Peeters, Y., et al., *Hemodynamic monitoring: To calibrate or not to calibrate? Part 1--Calibrated techniques*. Anaesthesiol Intensive Ther, 2015. **47**(5): p. 487-500.
142. Bernards, J., et al., *Hemodynamic monitoring: To calibrate or not to calibrate? Part 2--Non-calibrated techniques*. Anaesthesiol Intensive Ther, 2015. **47**(5): p. 501-16.
143. Henderson, W.R., et al., *Clinical review: Guyton--the role of mean circulatory filling pressure and right atrial pressure in controlling cardiac output*. Crit Care, 2010. **14**(6): p. 243.
144. Stratton, L., D.A. Berlin, and J.E. Arbo, *Vasopressors and Inotropes in Sepsis*. Emerg Med Clin North Am, 2017. **35**(1): p. 75-91.
145. Simpson, N., F. Lamontagne, and M. Shankar-Hari, *Septic shock resuscitation in the first hour*. Curr Opin Crit Care, 2017.
146. Kofránek, J. and J. Ruzs, *Restoration of Guyton's Diagram for Regulation of the Circulation as a Basis for Quantitative Physiological Model Development*. Physiol Res, 2010. **59**(6): p. 897-908.
147. Guyton, A.C., T.G. Coleman, and H.J. Granger, *Circulation: overall regulation*. Annu Rev Physiol, 1972. **34**: p. 13-46.
148. Thomas, S.R., et al., *SAPHIR: a physiome core model of body fluid homeostasis and blood pressure regulation*. Philos Trans A Math Phys Eng Sci, 2008. **366**(1878): p. 3175-97.
149. Bento, L., R. Fonseca-Pinto, and P. Pova, *Autonomic nervous system monitoring in intensive care as a prognostic tool. Systematic review*. Rev Bras Ter Intensiva, 2017. **29**(4): p. 481-489.
150. Mateo, J. and P. Laguna, *Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal*. IEEE Trans Biomed Eng, 2003. **50**(3): p. 334-43.
151. Solem, K., P. Laguna, and L. Sornmo, *An efficient method for handling ectopic beats using the heart timing signal*. IEEE Trans Biomed Eng, 2006. **53**(1): p. 13-20.
152. Wen, F. and F.T. He, *An efficient method of addressing ectopic beats: new insight into data preprocessing of heart rate variability analysis*. J Zhejiang Univ Sci B, 2011. **12**(12): p. 976-82.
153. Bachler, M., et al., *Simulation of Physiologic Ectopic Beats in Heartbeat Intervals to Validate Algorithms*. IFAC-PapersOnLine, 2015. **48**(1): p. 123-128.
154. Hammash, M.H., et al., *Heart rate variability as a predictor of cardiac dysrhythmias during weaning from mechanical ventilation*. Am J Crit Care, 2015. **24**(2): p. 118-27.
155. Klein Klouwenberg, P.M., et al., *Incidence, Predictors, and Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Patients with Sepsis. A Cohort Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **195**(2): p. 205-211.
156. Moss, T.J., et al., *New-Onset Atrial Fibrillation in the Critically Ill*. Crit Care Med, 2017. **45**(5): p. 790-797.
157. Kanji, S., et al., *Epidemiology and management of atrial fibrillation in medical and noncardiac surgical adult intensive care unit patients*. J Crit Care, 2012. **27**(3): p. 326 e1-8.
158. Kuipers, S., P.M. Klein Klouwenberg, and O.L. Cremer, *Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review*. Crit Care, 2014. **18**(6): p. 688.
159. Marães, V.R.F.S., *Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações*. Rev Andal Med Desporte, 2010. **3**(1): p. 33-42.
160. Shaffer, F. and J.P. Ginsberg, *An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms*. Front Public Health, 2017. **5**: p. 258.
161. Berntson, G.G., et al., *Cardiac autonomic balance versus cardiac regulatory capacity*. Psychophysiology, 2008. **45**(4): p. 643-52.
162. Karemaker, J.M., *An introduction into autonomic nervous function*. Physiol Meas, 2017. **38**(5): p. R89-R118.

163. Metelka, R., *Heart rate variability--current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review.* Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2014. **158**(3): p. 327-38.
164. Song, H.S. and P.M. Lehrer, *The effects of specific respiratory rates on heart rate and heart rate variability.* Appl Psychophysiol Biofeedback, 2003. **28**(1): p. 13-23.
165. Brown, T.E., et al., *Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored.* J Appl Physiol, 1993. **75**(5): p. 2310-7.
166. Überfuhr, P., *Signs of vagal reinnervation 4 years after heart transplantation in spectra of heart rate variability.* European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 1997. **12**(6): p. 907-912.
167. Grossman, P., J. Karemaker, and W. Wieling, *Prediction of Tonic Parasympathetic Cardiac Control Using Respiratory Sinus Arrhythmia: The Need for Respiratory Control.* Psychophysiology, 1991. **28**(2): p. 201-216.
168. Denver, J.W., S.F. Reed, and S.W. Porges, *Methodological issues in the quantification of respiratory sinus arrhythmia.* Biol Psychol, 2007. **74**(2): p. 286-94.
169. Grossman, P. and E.W. Taylor, *Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions.* Biol Psychol, 2007. **74**(2): p. 263-85.
170. Taylor, J.A., et al., *Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. **280**(6): p. H2804-14.
171. Yasuma, F. and J.-i. Hayano, *Respiratory Sinus Arrhythmia.* Chest, 2004. **125**(2): p. 683-690.
172. Hayano, J., et al., *Respiratory Sinus Arrhythmia: A Phenomenon Improving Pulmonary Gas Exchange and Circulatory Efficiency.* Circulation, 1996. **94**(4): p. 842-847.
173. Russo, M.A., D.M. Santarelli, and D. O'Rourke, *The physiological effects of slow breathing in the healthy human.* Breathe (Sheff), 2017. **13**(4): p. 298-309.
174. Bainbridge, F.A., *The relation between respiration and the pulse-rate.* J Physiol, 1920. **54**(3): p. 192-202.
175. Pitzalis, M., *Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon.* Cardiovascular Research, 1998. **38**(2): p. 332-339.
176. Kuwahara, M., et al., *Power spectral analysis of heart rate variability as a new method for assessing autonomic activity in the rat.* Journal of Electrocardiology, 1994. **27**(4): p. 333-337.
177. Cerutti, C., et al., *Autonomic nervous system and cardiovascular variability in rats: a spectral analysis approach.* Am J Physiol, 1991. **261**(4 Pt 2): p. H1292-9.
178. Thireau, J., et al., *Heart rate variability in mice: a theoretical and practical guide.* Exp Physiol, 2008. **93**(1): p. 83-94.
179. Andriessen, P., *Autonomic Cardiovascular Regulation in the Newborn*, in *Neonatal Monitoring Technologies: Design for Integrated Solutions*, M.I. Science, Editor. 2012, IGI Global: United States of America. p. 201-221.
180. Patroniti, N. and A. Pesenti, *Commentary. Low tidal volume, high respiratory rate and auto-PEEP: the importance of the basics.* Critical Care, 2003. **7**(2).
181. Fleming, S., et al., *Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies.* The Lancet, 2011. **377**(9770): p. 1011-1018.
182. Hess, D.R., *Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients.* Respir Care, 2014. **59**(11): p. 1773-94.

Anexos

5. Anexo I – Parecer da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE



CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA CENTRAL, EPE

APRECIÇÃO DO ESTUDO CLÍNICO

Nome do Projecto: Contributo da monitorização do sistema nervoso autónomo na abordagem do doente com instabilidade hemodinâmica em ambiente de cuidados intensivos

Ref: 42/2013 **Especialidade:** Medicina Intensiva

Investigador: Dr. Luis Silva ☒ Do CHLC ☐ Externo

Decisão do Conselho de Administração ☐ **Director Clínico** ☒

Aprovado ☒ **Não Aprovado** ☐

Pedidos elementos adicionais ☐

Obs.:

Parecer da Comissão de Ética

Favorável ☒ **Não Favorável** ☐

Pedidos elementos adicionais ☐

Recomendações:

Obs.:

Parecer do Centro de Investigação

Favorável ☐ **Não Avaliado** ☐ **Não Favorável** ☐

Pedidos elementos adicionais ☐

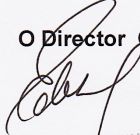
Recomendações:

Obs.:

Data 21/5/13

O Conselho de Administração

O Director Clínico



EDUARDO GOMES DA SILVA
Director Clínico



Dr. Eduardo Gomes da Silva
Digm.^o Director Clínico do CHLC, EPE

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE do CHLCENTRAL

Parecer

14-03-2013

(Processo n.º 42-2013)

Assunto: Apreciação do estudo observacional "Contributo da monitorização do sistema nervoso autónomo para a abordagem do doente crítico com instabilidade hemodinâmica em ambiente de Cuidados Intensivos", a ser realizado na Unidade de Emergência Médica do HSJ.

Relator: Dr. Santos Castro

Investigador Principal: Dr. Luís Bento, Unidade de Emergência Médica do Hospital de São José.

Local: Unidade de Emergência Médica do Hospital de São José.

Análise: Pretende-se monitorizar o S.N.A. em tempo real estudando, além da transformada de Fourier que utiliza a variabilidade da frequência cardíaca, a transformada de Wavelet e a transformada de Hilbert; e, do mesmo passo, utilizá-las para o estudo da função cardíaca, volemia funcional e como orientação para o emprego das aminas vasoactivas de doentes em choque.

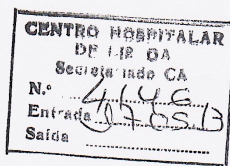
A metodologia seguida não altera a prática clínica habitual na U.U.M, mantendo assim os procedimentos usados para a monitorização hemodinâmica invasiva – pressão venosa central, pressão arterial, cateter PICCO e cateter de Swan – Ganz.

Está garantido o anonimato dos doentes e dos dados obtidos, não há despesas adicionais nem pagamentos ao investigador e não há lugar a Consentimento esclarecido.

Decisão: O presente estudo respeita as normas das boas práticas clínicas, encontra-se de acordo com a Declaração de Helsínquia e posteriores actualizações, pelo que se entende emitir parecer favorável à sua aprovação/realização.

O Presidente da Comissão de Ética

(António Santos Castro, Dr.)
CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA
CENTRAL
Comissão da Ética para a Saúde



e-mail: ComissaoEtica@chc.lisboa.pt
Secretariado: Sandra Cimaço

Tel: 213594133 – ext.41133

1/2

6. Anexo II – Parecer da Comissão de Ética da NMS | FCM-UNL

Decisão final sobre o projecto "Contributo da monitorização do Sistema Nervoso Autónomo para a abordagem do doente com instabilidade hemodinâmica em ambiente de Cuidados Intensivos"

A Comissão de Ética da NMS|FCM-UNL (CEFCM) decidiu, por unanimidade, aprovar a adenda ao projeto de investigação intitulado "Contributo da monitorização do Sistema Nervoso Autónomo para a abordagem do doente com instabilidade hemodinâmica em ambiente de Cuidados Intensivos" (nº63/2014/CEFCM), submetido pelo Dr. Luis Bento.

Lisboa, 16 de Maio de 2017

O Presidente da Comissão de Ética,



(Prof. Doutor Diogo Pais)

TO WHOM IT MAY CONCERN

The Ethics Research Committee NMS|FCM-UNL (CEFCM) has unanimously approved the addendum to Project entitled "Contributo da monitorização do Sistema Nervoso Autónomo para a abordagem do doente com instabilidade hemodinâmica em ambiente de Cuidados Intensivos" (nr.63/2014/CEFCM), submitted by Dr. Luis Bento.

Lisbon, May 16th, 2017

The Chairman of the Ethics Research Committee,



(Diogo Pais, MD, PhD)

7. Anexo III – Parecer da Comissão Nacional de Proteção de Dados



Proc. n.º 1985/ 2017 | 1

Autorização n.º 1404/ 2017

Luís Filipe Nunes Bento notificou à Comissão Nacional de Protecção de Dados (CNPD) um tratamento de dados pessoais com a finalidade de realizar um Estudo Clínico sem Intervenção, denominado Contributo da monitorização do Sistema Nervoso Autónomo para a abordagem do doente crítico com instabilidade hemodinâmica em ambiente de Cuidados Intensivos, com o Protocolo n.º Processo Comissão Ética CHLC N.º 42/2013.

O participante é identificado por um código especificamente criado para este estudo, constituído de modo a não permitir a imediata identificação do titular dos dados; designadamente, não são utilizados códigos que coincidam com os números de identificação, iniciais do nome, data de nascimento, número de telefone, ou resultem de uma composição simples desse tipo de dados. A chave da codificação só é conhecida do(s) investigador(es).

Não há consentimento do participante. A justificação para a não recolha do consentimento tem por base a impossibilidade da sua obtenção. A CEC reconheceu o interesse público importante deste estudo.

A informação é recolhida diretamente do titular.

As eventuais transmissões de informação são efetuadas por referência ao código do participante, sendo, nessa medida, anónimas para o destinatário.

A CNPD já se pronunciou na Deliberação n.º 1704/2015 sobre o enquadramento legal, os fundamentos de legitimidade, os princípios aplicáveis para o correto cumprimento da Lei n.º 67/98, de 26 de outubro, alterada pela Lei n.º 103/2015, de 24 de agosto, doravante LPD, bem como sobre as condições e limites aplicáveis ao tratamento de dados efetuados para a finalidade de investigação clínica.

No caso em apreço, o tratamento objeto da notificação enquadra-se no âmbito daquela deliberação e o responsável declara expressamente que cumpre os limites e condições aplicáveis por força da LPD e da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de junho – Lei da Investigação Clínica –, explicitados na Deliberação n.º 1704/2015.



Proc. n.º 1985/ 2017 | 2

O fundamento de legitimidade é o interesse público importante, também reconhecido pela CEC. Este tratamento é indispensável ao exercício das atribuições legais ou estatutárias da instituição onde o mesmo se realiza, por corresponder à finalidade da atividade principal ou acessória do responsável.

A informação tratada é recolhida de forma lícita, para finalidade determinada, explícita e legítima e não é excessiva – cf. alíneas a), b) e c) do n.º 1 do artigo 5.º da LPD.

Assim, nos termos das disposições conjugadas do n.º 2 do artigo 7.º, da alínea a) do n.º 1 do artigo 28.º e do artigo 30.º da LPD, bem como do n.º 3 do artigo 1.º e do n.º 9 do artigo 16.º ambos da Lei de Investigação Clínica, com as condições e limites explicitados na Deliberação da CNPD n.º 1704/2015, que aqui se dão por reproduzidos, autoriza-se o presente tratamento de dados pessoais nos seguintes termos:

Responsável – Luís Filipe Nunes Bento

Finalidade – Estudo Clínico sem Intervenção, denominado Contributo da monitorização do Sistema Nervoso Autónomo para a abordagem do doente crítico com instabilidade hemodinâmica em ambiente de Cuidados Intensivos, com o Protocolo n.º Processo Comissão Ética CHLC N.º42/2013

Categoria de dados pessoais tratados – Código do participante; idade/data de nascimento; género; sinais vitais; dados da história clínica; medicação prévia concomitante

Exercício do direito de acesso – Através dos investigadores, presencialmente

Comunicações, interconexões e fluxos transfronteiriços de dados pessoais identificáveis no destinatário – Não existem

Prazo máximo de conservação dos dados – A chave que produziu o código que permite a identificação indireta do titular dos dados deve ser eliminada 5 anos após o fim do estudo.



Proc. n.º 1985/ 2017 | 3

Da LPD e da Lei de Investigação Clínica, nos termos e condições fixados na presente Autorização e desenvolvidos na Deliberação da CNPD n.º 1704/2015, resultam obrigações que o responsável tem de cumprir. Destas deve dar conhecimento a todos os que intervenham no tratamento de dados pessoais.

Lisboa, 01-02-2017

A Presidente

Filipa Calvão

